



# LEHRBUCH DES STOFFWECHSELS UND DER STOFFWECHSEL- KRANKHEITEN

VON

DR MED ET PHIL S J THANNHAUSER

O O PROFESSOR DER MEDIZIN DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK  
DER MEDIZINISCHEN AKADEMIE DÜSSELDORF

MIT 94 TEILS FARBIGEN ABBILDUNGEN IM TEXT



MÜNCHEN  
VERLAG VON J F BERGMANN  
1929

Alle Rechte,  
insbesondere das der Übersetzung, in fremde Sprachen, vorbehalten  
Copyright 1929 by J. F. Bergmann in München Printed in Germany  
Druck von C. G. Roder G. m. b. H. in Leipzig

„Man spricht immer von Originalität, allein was will das sagen! Sowie wir geboren werden, fangt die Welt an auf uns zu wirken, und das geht so fort bis ans Ende Und überall, was können wir denn unser Eigenes nennen als die Energie, die Kraft das Wollen! Wenn ich sagen konnte, was ich alles großen Vorgängern und Mitlebenden schuldig geworden bin, so bliebe nicht viel übrig.“

*Goethe im Gespräche mit J. P. Eckermann*

SEINEM MEISTER FR v MÜLLER  
ZUM 70 GEBURTSTAG IN DANKBARKEIT  
SEINEN LEHRERN MITARBEITERN UND  
SCHÜLERN IN STETER VERBUNDENHEIT





## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Gesamtstoffwechsel, Kraftwechsel</b>	<b>VII</b>
Historische Entwicklung der Stoffwechselprobleme	1
<b>A Physiologie des Gesamtstoffwechsels</b>	<b>9</b>
Energiegesetz Calorienrechnung	12
des Calorienbedarfs des Organismus	13
1 Grundumsatz Ruh Nüchternwert	13
2 Individuelle Konstanz des Grundumsatzes	15
3 Einfluß verschiedener Faktoren auf den Grundumsatz	17
a) Temperatur (Nervöser Regulationsmechanismus des Wärmehaushaltes)	18
b) Nahrungsaufnahme (Spezifisch dynamische Wirkung der Nahrungstoffe)	19
c) Muskelarbeit	20
d) Alter Geschlecht und endokrine Organe	22
4 Calorienbedarf unter physiologischen Bedingungen	23
5 Stoffumsatz im Fieber und bei Störungen der Wärmeregulation	25
6 Stoffumsatz im Hunger	28
7 Stoffumsatz bei Unterernährung Frage der Luxuskonsumption	31
8 Stoffumsatz bei Überernährung	33
9 Stoffumsatz bei Störungen der Funktion endokriner Organe	35
a) Schilddrüse	38
b) Hypophyse	41
c) Geschlechtsdrüsen	41
<b>B Die Fettsucht</b>	<b>42</b>
1 Klinische Erscheinungen und Formen der Fettsucht	44
a) Mastfettsucht Pankreatogene Mast	47
b) Thyreogene Typus der Fettsucht	48
c) Hypophysärer Typus	52
d) Primär genitaler Typus der Fettsucht oder Typus des Klimakterium praecox	54
e) Cerebraler Typus der Fettsucht	57
f) Regionale Fettsucht	58
g) Besondere Formen der Fettsucht (Idiopathische, Dercumsche Krankheit Recklinghausensche Krankheit)	58
2 Therapie der Fettsucht	59
a) Diätetische Therapie	59
b) Medikamentöse Therapie	59
<b>C Die Magersucht</b>	<b>59</b>
1 Klinische Erscheinungen und Formen der Magersucht (endogene Magerkeit)	59
a) Magerkeit bei Morbus Addison	59
b) Thyreogene Magerkeit	59
c) Hypophysäre Magerkeit	59
a) Hypophysäre Magerkeit	59



a) Kohlenhydratbildung aus Eiweiß	
b) Kohlenhydratbildung aus Fett	
6 Einfluß des Nervensystems auf den Kohlenhydrathaushalt (nervöse Hyperglucämie und Glucosurie)	269
7 Der Blutzucker und die Konstanz des Zuckergehaltes des Blutes	272
8 Wirkung der inkretorischen Drüsen auf den Kohlenhydrathaushalt Leberniere (Adrenalin hyperglucämie und glucosurie) Thyreoidea Hypophyse	284
9 Wirkung verschiedener Pharmakakia auf den Blutzucker	286
10 Der Phloridzindiabetes	288
11 Der experimentelle Pankreasdiabetes	292
12 Die Bedeutung der inneren Sekretion des Pankreas für den Kohlenhydratstoffwechsel Das Insulin	293
a) Versuche zur Pankreashormongewinnung	295
b) Die Darstellung des Insulins	
c) Insulineinheit	
d) Chemische Eigenschaften des Insulins	298
13 Wirkung des Insulins	298
a) auf den Gehalt des Blutes an Zucker und Acetonkörpern	299
b) auf Zucker und Ketonkörperausscheidung	299
c) auf Leber und Muskelglucose	299
d) auf den Fettstoffwechsel	300
e) auf den respiratorischen Quotienten und respiratorischen Stoffwechsel	300
14 Die Hypoglycämie	301
15 Lipämie und Lipodämie	301
16 Die Ketonkörper	303
a) Herkunft der Ketonkörper	305
b) Ursache ihrer Entstehung	307
c) Nichtdiabetische Ketonurien	308
d) Folgen der Ketonkörperbildung (Acidosis)	309
C Diabetes mellitus	311
1 Alimentäre Hyperglucämie und Glucosurie Belastungsprobe Passagere Glucosurie Diabetes innocens , Harmlose	313
2 Erforschung der Stoffwechsellage des Diabetikers Einteilung nach der Schwere der diabetischen Erkrankung Toleranz	314
bestimmung	320
3 Diabetische Glucosurie	323
a) Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf die Glucosurie	328
b) Einfluß der Nahrungsbeschränkung auf die Glucosurie	328
c) Wirkung der Eiweißzufuhr auf die Zucker und Ketonkörperausscheidung Bedeutung des Quotienten D N	329
d) Einfluß der Fettzufuhr auf die Zucker und Ketonkörperausscheidung	331
e) Wirkung des Alkohols	335
f) Einfluß der Arbeit auf Glucosurie Ketonkörperausscheidung und Blut	336
g) Einfluß des Nervensystems	
h) Einfluß von fiebhaften Erkrankungen auf die Glucosurie	336
4 Folgen der Glucosurie für den Ernährungszustand und den Stoffwechsel des Diabetikers	339
a) Grundumsatz und Nahrungsbedarf des Diabetikers	340
b) Einfluß des Eiweißes auf den Gesamtumsatz	340
c) Einfluß des Fettes auf den Gesamtumsatz	343
5 Der Wasserhaushalt beim Diabetes	343
a) Polyurie und Polydipsie	343
b) Diabetische Ödeme	344
6 Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus	344
Begleitende transitorische Glucosurien Konstitutionelle Typen	346
Unterscheidung von leichten mittelschweren und schweren Fällen	346
7 Das Coma diabeticum	349

<b>B Störungen des Blut- und Gallenfarbstoffstoffwechsels</b>	Seite
1 Ort der Blutfarbstoffbildung	530
2 Anämien	530
a) Chlorose	530
b) Ierniziöse Anämie (Leberstoff Milzstoff)	531
c) Bothriocephalusanämie	533
d) Anämie bei hämolytischem Ikterus	533
e) Hämolytische Anämie sensu strictiori	533
3 Erythrämien	534
Polycythämia rubra	534
4 Das Chlorom	535
5 Die Porphyriurien	535
a) Vorstufen der Ectophrine	535
b) Nachweis der Porphyrine	536
c) Ausscheidung von Porphyrinogen	536
d) Verhalten der Porphyrine im Stoffwechsel	537
e) Sensibilisierende Wirkung der Porphyrine	537
f) Klinische Erscheinungen und Formen der Porphyriurien	539
g) Therapie der Porphyriurien	543
6 Der Ikterus	544
a) Entstehung Ursachen und Formen des Ikterus	544
b) Frühlich Froeschersche Reaktion direkte und indirekte Kupplungsreaktion im Serum	545
c) Ikterus neonatorum	546

## VI Pigmentstoffwechsel

<b>A Pigmente, die sich vom Blut- und Gallenfarbstoff ableiten</b>	547
Hauptpigmente Bronzediabetes Morbus Gaucher	547
Harnpigmente Urochrome	548
<b>B Pigmente, die sich von Eiweißabbauprodukten ableiten (Melanine)</b>	549
1 Morbus Addison	552
2 Melanosis	553
3 Ochronose	553
<b>C Pigmente, die sich von cyclischen Kohlenwasserstoffen ableiten (Lipochrome)</b>	554
1 Xanthophyll	554
2 Lutein	554
3 Carotin	554
4 Xanthosis cutis diabetica	554
5 Auranthiasis cutis	555
<b>Literaturverzeichnis zu Kapitel V und VI</b>	555

## VII Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

<b>A Physikalisch-chemische Grundbegriffe</b>	559
Elektrolyte Anionen und Kationen Saure und alkalische Reaktion	
Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration Aktuelle Reaktion und	
Titrationsacidität Pufferwirkung Puffersubstanzen der Säfte	
<b>B Regulation des konstanten <math>p_H</math> im Organismus</b>	562
1 Regulation des $p_H$ durch die Atmung	563
a) Bedeutung der alveolaren Kohlensäurespannung für die physikalisch-chemische Atmungsregulation	564
b) Kohlensäurebindungskurve	564
c) Arterienpunkt	564
d) Henderson Haasselbalchsche Gleichung	564

e) Beziehungen der kompensierten und dekompenzierten Acidose und Alka	Selle
lose zur Alkalreserve	505
f) Einfluß der Nahrung auf die Kohlensäurespannung	506
g) Einfluß des Schlafes	507
h) Einfluß von Erregungszuständen	507
i) Einfluß der Jahreszeiten und des Klimas	508
2 Die Bergkrankheit	509
3 Die Dyspnoen	509
a) Arbeitsdyspnoe	509
b) Pulmonale Dyspnoe	509
c) Centrogene Dyspnoe	509
d) Kardiale Dyspnoe	509
4 Die Blutpuffer als Regulatoren des konstanten $p_H$ des Blutes	571
5 Verschiebungen innerhalb der Puffersysteme bei krankhaften Zu	572
ständen Störungen des Säure Basen Gleichgewichts	572
a) Acidose	572
b) Alkalose	572
c) Experimentelle Säurevergiftung	573
d) Experimentelle Laugenvergiftung	574
e) Diabetische Acidose	574
6 Regulation des konstanten $p_H$ durch die Nieren Regulation bei	575
kranken Nieren	577
7 Regulation des konstanten $p_H$ durch Darm und Schweiß	577
C. Bedeutung der Osmose für den Mineralstoffwechsel	578
D. Mineralstoffgehalt des Körpers	581
Kristalloide und Kolloide Adsorption Hydratation Oberflächenspan	581
nung Elektrischer Zustand Isoelektrischer Punkt Einfluß der Elektro	582
lyte auf die Kolloide Hofmeisterische Reihe	584
E. Regelung des Mineralbedarfs	
F. Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung	
G. Mineralzufuhr	
H. Mineralabfuhr	
I. Disposition der Darstellung des Mineralstoffwechsels	
K. Der Chloridstoffwechsel. Natrium- und Kaliumchlorid	
Kochsalzbedarf Kochsalzaufuhr Kochsalzentziehung Kochsalzaus	
scheidung Kochsalzausscheidung bei krankhaften Zuständen Substi	
tution des Halogens und Alkalien Chlorverlust bei dauerndem Erbrechen	
(Magenetanie) Salzfehler Kochsalzretention bei fieberhaften Erkran	
kungen Kochsalzretention bei Erkrankung der Nieren (nephritische	
Ödeme) Extrarenale Ödeme Unterschied zwischen K und $Na$	
L. Der Phosphatstoffwechsel	
Bedarf an Phosphaten Verhalten der Phosphate bei mangelnder Zufuhr,	589
bei übermäßiger Zufuhr	
M. Der Kalkstoffwechsel	
Kalkbedarf Kalkbilanz Einfluß des Magnesiums auf den Kalkstoff	
wechsel Kalk und Phosphatausscheidung Kalkretention Kalkbe	
lastungsversuche Verkalkung Mechanismus der Verkalkung Kalkstoff	
wechsel bei der Rachitis Kalk und Phosphatwerte im Serum bei der	
Rachitis Kalkbifunzen bei der Rachitis Therapie der Rachitis Rachitis	
tarda Tetanie Kalk und Phosphatgehalt im Serum bei Tetanie Kalk	
bilanzen bei Tetanie Die acidotische und alkalotische Stoffwechsel	
stoffwechsel und Epithelkörperchen Tetanie der Erwachsenen Kalk	
als Saisonkrankheit Osteomalacie Therapie der Tetanie Tetanie	
Osteomalacie Kalkstoffwechsel bei der Osteomalacie Kalkstoffwechsel	
bei der Hunger und Knochenerkrankung Kalkmederschläge in den Or	
ganen Kalkgehalt Calcinosi universalis	
N. Der Eisenstoffwechsel	
Eisenbedarf Bilanzversuche Beziehung zum Blutfarbstoff	

## Der Wasserhaushalt

	Seite
1 Der Wasserbestand des Körpers	605
Wasserhalt des Plasmas, der Lymphe	
2 Der Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit	609
Donnanisches Membrangleichgewicht Quellungsdruck	
3 Flüssigkeitsaustausch zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle	612
Overtonsche Theorie Einfluß der Quellung Einfluß der Oberflächenaktivität (Traube Warburg)	
4 Wasserbilanz	614
a) Wasseraufnahme	614
b) Wasserabgabe durch Niere, Haut Lunge Darm Schweiß	614
5 Wirkung vermehrter Wasserzufuhr	615
6 Abhängigkeit der Wasserabgabe vom Salzbestand	616
Bedeutung des Na für die Wasserretention.	
Wasserretention bei Aderlaß, Blutverlust Stoffansatz Wasserretention bei Fettleibigen	617
8 Wasserverlust im Hunger	619
9 Hormonale Einflüsse auf den Wasserwechsel	619
a) Schilddrüse und Wasserwechsel	620
b) Hypophyse und Wasserwechsel	620
Diabetes insipidus (Klinik, pathologische Anatomie Ätiologie, Therapie)	622
c) Nebenniere und Wasserwechsel Wirkung des Adrenalins auf den Wasser- und Mineralhaushalt	626
d) Ovarien und Wasserhaushalt	626
e) Pankreas und Wasserhaushalt (Insulin)	627
f) Leber und Wasserhaushalt	627
10 Nervöse Einflüsse auf den Wasserwechsel	627
11 Die Polyurie	629
Spezialfälle Migräne Epilepsie Zwangspolyurie diabetische Polyurie	
12 Die Oligurie	630
13 Das Ödem	631
Ödementstehung Chemische Beschaffenheit der Ödemflüssigkeit	
a) Nephritische Ödeme	632
b) Nephrotische Ödeme	633
c) Kardiale Ödeme	633
d) Hungerödem Ödemkrankheit	634
e) Diabetische Ödeme	634
f) Neurotische Ödeme	635
g) Wasserretention bei Fieber und Infektionskrankheiten	635
h) Spezialfälle von lokalen Ödemen Elephantiasis	635
14 Pharmakologische Wirkungen auf den Wasserwechsel	635
Literaturverzeichnis	636

## XIII Sediment und Steinbildungen

1 Sedimentbildungen	642
1 Phosphaturie	642
a) Ätiologie	642
b) Klinische Symptomatologie	645
c) Therapie	646
2 Uricurie	647
a) Ätiologie	647
Löslichkeit der freien Harnsäure und der harnsauren Salze im Harn.	
Beziehungen der Gicht zur Uricurie und Uratsteinebildung	
b) Klinische Symptomatologie	649
c) Therapie	649
3 Oxalurie	650
a) Ätiologie	650
Oxalsäurestoffwechsel. Vorstufen der Oxalsäure	
b) Therapie Gehalt verschiedener Nahrungsmittel an Oxalsäure und Oxalsäurebildnern	652

<b>B Steinbildungen in den abführenden Harnwegen</b>	Seite 653
Die Bedingungen zur Entstehung von Steinen in den ableitenden Harnwegen	
1 Harnsäureinfarkt der Neugeborenen	656
2 Seltenerer Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen	657
a) Cystinsteine	657
b) Xanthinsteine	657
c) Indigesteine	657
d) Cholesterinfettsteine	657
e) Calciumcarbonatsteine	657
Klinisches Bild der Steinkolik	657
Therapie	659
<b>C. Die Gallensteinbildung</b>	659
1 Zusammensetzung der Galle	659
2 Die Entstehung der Gallensteine	660
3 Das Wachstum der Gallensteine	663
4 Diagnostik der Gallensteine	663
5 Therapie	664
Fettgewebsnehr so die Pankreas	666
<b>D Pankreassteine</b>	666
Literaturverzeichnis	667

## VIII Vitamine und Avitaminosen

### Begriffsbestimmung Geschichte der Vitaminforschung

1 Vitamin A Keratomalacie und Xerophthalmie	670
a) Über die chemische Natur des Vitamins A	672
b) Klinische Erscheinungen	672
c) Therapie und Prophylaxe	674
2 Vitamin D Rachitis	675
	675
	676
	676
	678
	679
	681
	681
b) Therapie	682
3 Vitamin B Beriberi	682
a) Entdeckung	682
b) Tierexperimentelle Erzeugung von Beriberi	683
c) Chemische Natur	684
d) Vorkommen des Vitamins	685
e) Klinische Erscheinungen der Beriberi	685
f) Therapie	687
4 Vitamin C Skorbut	687
a) Vorkommen und Eigenschaften des Vitamins	688
b) Klinisches Krankheitsbild des Skorbut beim Erwachsenen	689
c) Der Skorbut im Säuglings- und Kindesalter (Möller-Barlowsche Krankheit)	690
d) Prophylaxe und Therapie	691
5 Vitamin E Antisterilitätsfaktor	691
Wachstums- und ansatzfördernde Vitamine Quantitative Verhältnisse der Vitaminzufuhr Die Ödemkrankheit	
Literaturverzeichnis	693



Der genialste Mann der Renaissance vielleicht der an geistigen Qualitäten vollendetste Mensch aller Zeiten Leonardo da Vinci (1452—1519) erkannte daß ein Lebewesen nur 11 auch eine Flamme brennen kann blieb drei Jahrhunderte ungenutzt fanden

Die Heilkunde hatte in jenen Zeiten ihre hervorragendsten Pflegestatten an den Universitäten Oberitaliens In Padua lebte um die Wende des 16. Jahrhunderts ein Mann dem wir den ersten Stoffwechselversuch verdanken Dieser Gelehrte Sanktorius (1561—1636) beschäftigte sich mit dem Problem daß das Gewicht der eingeführten Nahrung größer ist als das Gewicht der ausgeschiedenen Kot und Urinmenge Ein Holzschnitt hat uns den Versuch des Sanktorius überliefert Auf einer großen einarmigen Waage ist ein Nachtstuhl aufgehängt in dem Sanktorius sitzt Das Gewicht der eingeführten Nahrungsmenge wird genau zugewogen Das Gewicht des Sanktorius wurde während der Verdauung geringer als sein Anfangsgewicht + aufgenommene Nahrung Es mußte also irgendein wagbarer Stoff unsichtbar den Körper verlassen Sanktorius nannte diesen Vorgang *perspiratio insensibilis* In seinem Lebenswerk *De medicina statica aphorismi* legt Sanktorius den größten Wert auf die Kenntnis der *perspiratio insensibilis* zur Erhaltung der Gesundheit und zur Behandlung Kranker Nur der kann ein guter Arzt sein der über die *perspiratio insensibilis* in allen Krankheiten Bescheid weiß

um  
Zeit  
der  
in

Van Helmont (1577—1644) beschrieb ein neues Gas in dem das Leben unmöglich ist Dieses von van Helmont als Waldgas beschriebene Gas ist die Kohlensäure Robert Boyle (1621—1679) zeigte daß das Leben und das Brennen einer Flamme unter vermindertem Druck in einer Gasglocke unmöglich ist

In e  
Resp  
Man muß glauben daß die Lebewesen in gleicher Weise wie die Flamme Teile der gleichen Art absorbieren Mayows Lehren fanden keine Verbreitung sie wurden übertönt von dem Erfolg einer hypothetischen Lehre der Verbrennungsersch

Preu  
enthalten welche die Verbrennung ermöglichte  
Wilhelm I von Preußen  
ffte eine Substanz  
das Phlogiston

nannte das neue Gas inflammable air Inflammable air ist das Gas welches wir heute Wasserstoff nennen Priestley (1733—1804) berichtet folgendes  
Er ließ eine Kerze in einem kleinen Gefäß von der Atmosphäre verloschte In  
Nach einer Reihe von Versuchen  
brennen konnte

Ein weiterer Versuch Priestleys zeigt daß beim Erhitzen von rotem Quecksilber (Quecksilberoxyd) auf Rotglut ein Gas entsteht in welchem eine Kerze mit großer Flamme brennt — Priestley schloß aus diesen Versuchen daß sowohl durch die wachsende Pflanze als auch beim Erhitzen des roten Queck-

silber kannte daß Kohlensäure eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff ist. Wenn man Quecksilberoxyd allein erhitzt, entsteht nur Sauerstoff (air respirable). Quecksilberoxyd mit Kohle gegluht, laßt Kohlensäure (Fixed air Black (1728 bis 1799) Priestley) entstehen.

Glasglocke ein und zeigte daß aus das ist Sauerstoff verschwunden. Erkenntnis machten Lavoisier und Laplace grundlegenden Unter-

suchungen.

Die Forscher bestimmten die Menge Kohlensäure (air fixe) welche ein Meerschweinchen in 10 Stunden produziert. Ein weiteres Meerschweinchen wurde die gleiche Zeit (10 Stunden) in ein von den Untersuchern konstruiertes Eis-calorimeter gesetzt und die Menge Eis ermittelt die in 10 Stunden geschmolzen wurde. Hierauf wurde festgestellt wieviel Kohle beim Brennen die gleiche Menge Kohlensäure liefert als dies das Meerschweinchen im 10 Stunden Versuch getan hat. Diese Kohlenmenge wurde im Calorimeter verbrannt und ebenfalls

schweinchen waren erfroren, das Respirationswasser wurde dem Schmelzwasser zugezählt, die Eistemperatur steigerte die Warmebildung im Tier. Trotzdem hielt Lavoisier das Monumentale dieses Experimentes fest. Die zweierlei Art der Wärme — animalische Wärme und Verbrennungswärme der Kohle — haben nahezu den gleichen Effekt. Wir können direkt ohne Hypothese schließen, daß die tierische Wärme zum größten Teil durch die Umwandlung von Sauerstoff (air pur) in Kohlensäure (air fixe) entsteht.

In weiteren Untersuchungen konnte Wasser, Salpeter und Schwefelsäure auf eine exakte experimentelle Widerlegung Phlogiston abfertigen. Trotzdem konnte Lavoisier und Laplace die Phlogistontheorie Priestleys, Cavendishs und Scheeles nicht von der Phlogistontheorie losreißen, nur Black bekannte sich zu den Anschauungen Lavoisiers. Der Kulminationspunkt des wissenschaftlichen Schaffens Lavoisiers sind die

ersten Versuch mit dem Apparat von Seguin gebührt  
 das Gasaanalyse als Methode  
 aus dieser zu diesen Versuchen  
 benutzte sind leider nicht beschrieben wir besitzen nur Bilder, welche die  
 Frau Lavoisiers unter Beihilfe des berühmten Malers Gerard David aus  
 dem Gedächtnis nach dem Apparat mit Seguin im  
 wissenschaftlichen Wert und  
 keit erkennen Wenn auch d  
 suchsresultate sind überkommen und bilden den Grundstock unseres Wissens  
 über den menschlichen Stoffwechsel

1 Die stündliche Sauerstoffmenge die ein ruhender fastender Mensch bei  
 26° C aufnimmt sind 1210 Kubikzoll = 24 l

2 Bei einer Temperatur von 12° C steigt der Sauerstoffverbrauch auf  
 1344 Kubikzoll = 27 l

3 Die gleiche Versuchsanordnung aber mit Nahrungsaufnahme zeigt einen  
 Sauerstoffverbrauch von 1800 bis 1900 Kubikzoll = 38 l

Wird gleichzeitig körperliche Arbeit geleistet so steigt die verbrauchte  
 Sauerstoffmenge auf 3200—4600 Kubikzoll = 65—91 l

Lavoisier fand in seinen Versuchen daß die Menge des aufgenommenen  
 Sauerstoffs und der ausgeschiedenen Kohlensäure abhängig ist

1 von der Nahrung

2 von der Arbeit

3 von der Umgebungstemperatur

Bewundernd stehen wir vor dem Gemo Lavoisiers der kurz nachdem er  
 den Chemismus der Verbrennungsercheinung erkannte seine Entdeckung auf  
 die Probleme der Lebenserscheinungen mit zwingender Schlußkraft auswertete

Guillotine als Opfer des Revolutionsterrors 50 Jahre alt Bei der Enthauptung  
 flüsterte der berühmte Mathematiker Lagrange seinem Nachbar zu Nur ein  
 Augenblick und dieses Haupt fiel 100 Jahre werden nicht ausreichen um einen  
 Kopf wie diesen wieder erstehen zu lassen

Ein großer Trugschluß unterwarf Lavoisier Er glaubte daß die Ver-  
 brennungen im Organismus sich in der Lunge vollziehen Hier sollte eine Flüssig-  
 keit die Wasserstoff und Kohlenstoff enthält durch den eingeatmeten Sauerstoff  
 zu Wasser und Kohlensäure verbrannt werden Bereits Lavoisiers Zeitgenosse  
 und Freund Lagrange hielt dieser Hypothese entgegen daß in diesem Fall  
 die Temperatur in der Lunge höher sein mußte als irgendwo im Körper

Nachdem Magnus (1802—1870) die Anwesenheit von Sauerstoff und Kohlen-  
 saure im Blute erwiesen hatte wurden die Verbrennungsvorgänge in das Blut  
 verlegt

Liebig<sup>3</sup> konnte zeigen daß nicht Kohlenstoff und Wasserstoff im Organismus  
 verbrennen sondern die hochmolekularen Nahrungstoffe selbst dem oxydativen  
 Abbau unterliegen

Mit Liebig (1803—1873) beginnt eine neue Periode der Stoffwechsel-  
 forschung Der junge Liebig studierte in Paris zu einer Zeit wo dort Laplace  
 Berthelot Gay Lussac Thénard, Laennec und Magendie lebten kaum  
 21 Jahre alt kam Liebig auf den neu errichteten Lehrstuhl der Chemie in  
 Gießen Hier begründet ch beitung der Elementaranalyse orga

nischer Verbindungen die moderne Chemie Wichtige organische Substanzen waren lange vor Liebig entdeckt, ihre elementare Zusammensetzung konnte erst durch Liebig's Methodik erforscht werden. Liebig war in einem viel zu naturwissenschaftlichen Milieu in Paris groß geworden, um zu vergessen, daß die gewonnenen neuen chemischen Erkenntnisse zuforder auf der Chemie der Lebensvorgänge aufgebaut werden müssen. Liebig teilte die Nahrungsstoffe in Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette. Durch seine Elementaranalyse wußte er die Menge des im Eiweiß enthaltenen Stickstoffs. Liebig sprach bereits die Vermutung aus, daß die Stickstoffmenge des Urins ein Maß für die Eiweißumsetzung im Tierkörper sein konnte. Dieser Gedanke Liebig's wurde von F W Bidder und C Schmidt\* in Dorpat aufgegriffen und erstmals in Tierversuchen einer experimentellen Prüfung unterworfen. Die Experimente von Bidder und Schmidt erlangten erst volle Beweiskraft durch die ausgedehnten Untersuchungen von Carl v Voit (1831—1908).

Voit\* fütterte einen Hund während 25 Tagen mit 29 kg Fleisch

Versuchsdauer	25 Tage
Aufgenommene Fleischmenge	29 kg = 9860 g N
Ausgeschiedene N Menge im Harn	9437 g N
„ Kot	39,1 g N
	<hr/> 982,8 g N

Differenz der aufgenommenen und ausgeschiedenen N Menge = 3,2 g  $\frac{3}{10}\%$  Fs erscheint also nahezu der gesamte N in der Nahrung enthaltene Stickstoff im Harn wieder. Mit diesem Experiment ist der unerschütterliche Grundstein für jedwede Forschung des Eiweißstoffwechsels gelegt. Der Stickstoffwechsel vollzieht sich fast ausschließlich durch Nahrungsaufnahme und Urinausfuhr. Die N Schlacken im Kot sind, wie der obige Versuch zeigt, nicht erheblich. Der Stickstoff der Luft geht nicht in den Stoffwechsel über. Er lost sich wie Voit zeigen konnte, entsprechend seines Partialdruckes in der atmosphärischen Luft in den Körperflüssigkeiten. Auch im Stoffwechsel entsteht beim Eiweißabbau kein gasförmiger Stickstoff. Das beim Eiweißabbau sich bildende Ammoniak verläßt den Körper nicht durch die Atmung (Salaskin). Während die Ausatemluft keine nachweisbaren aus dem N Umsatz stammenden Mengen N haltiger Verbindungen enthält, sind ganz geringe, bei Stoffwechselversuchen aber nicht in Rechnung zu ziehende N Mengen im Schweiß, in den Hautabschülfungen und in den Haaren enthalten. Nach Benedict sind im Schweiß bei mäßiger Arbeit 0,13 g N pro Stunde im Ruhezustand aber nur 0,071 g N im Tage enthalten. Moleschot berechnet den täglichen N Verlust an Haaren und Nageln mit 0,007 g N.

Voit's Versuchsergebnis, daß die ausgeschiedene N Menge dem N-Gehalt der aufgenommenen und verbrannten Eiweißmenge entspricht, gestattete dem Forscher auch rückläufig aus der Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs auf die Menge des aufgenommenen Nahrungseiweißes umzurechnen. Eiweiß enthält ca 16% N,

$$d \text{ h } 100 \text{ g Eiweiß} = 16 \text{ g N}$$

1 g ausgeschiedener Stickstoff entspricht  $\frac{100}{16}$  Eiweiß = 6,25 g Eiweiß. Wird mehr Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen, so kann man daraus schließen, daß Körperprotein eingeschmilzt wird. Wird weniger Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen, so kann man folgern, daß Stickstoff retiniert und zum Aufbau von Körperprotein verwendet wird.



im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glucogenvorrat unangetastet bleibt. Die 169.95 g C können also nur durch Verbrennung von Fett entstanden sein. Fett enthält 76.52% C. 169.95 g C entsprechen also 222.1 g Fett.

100 g Eiweiß	verbrauchen	133.43 g O
100 g Kohlenhydrate		118.5 g O
100 g Fett		288.5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voitschen Hungerversuch verbrannten Eiweiß- und Fettmengen 730.24 g O nötig. Tatsächlich verbraucht wurden 770.9 g O. Wurden die 169.95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren so wären nur 452.7 g O nötig gewesen.

Nachdem Voit und Pettenkofer aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe

an Fett vollständig zum Ansatz kommt

die von Lavoisier und Liebig überkommene Ansicht, daß die Sauerstoffaufnahme der Anstoß zu den Verbrennungsprozessen im Körper sei, widerlegt werden. Die Menge der aufgenommenen Nahrung oder der Mindestbedarf des Organismus bestimmt den Abbau der Brennstoffe und nicht die Quantität der Sauerstoffzufuhr. Aus dieser Feststellung geht ferner hervor, daß der Stoff

Diese sinnfällige Art der Berechnung des Eiweißumsatzes aus der N Ausscheidung veranlaßte Voit in Gemeinschaft mit Pettenkofer einen Apparat zu konstruieren, mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlensäureausscheidung mußte dann auch hier die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits Lavoisier, Regnault und Reiset ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Lavoisierschen Apparates, mit dem Lavoisier die grundlegenden Experimente über den Sauerstoffverbrauch (s S 4) des Menschen ermittelte, blieben unbekannt und konnten deshalb von Pettenkofer und Voit nicht verwertet werden. Regnault und Reiset benutzten für die Experimente an kleinen Tieren eine Glasglocke, die nur die

Pettenkofer durch  
und wird durch eine  
Volumen bestimmt

Die Ventilationsgröße war ca. 500 000 l im Tage. Da es un bequem ist, ein so großes Luftquantum zu analysieren, wurde in einzelnen Zwischenräumen in Proben der Gehalt der zuströmenden und abströmenden Luft an Kohlensäure und Wasser festgestellt. Indem die Differenz an Kohlensäure und Wasser in der zu und abströmenden Luft festgestellt und auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft umgerechnet wurde, konnte man bestimmen, wieviel von dem im Respirationstraume lebenden Menschen stammte. Das anschaulichste Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man wenn man den ersten Respirationsversuch von Pettenkofer und Voit<sup>6</sup> sich zahlenmäßig vergegenwärtigt. Dieser Versuch wurde an einem Mann gemacht der während des Versuches hungern mußte.\*

Gew zu Beginn d Vers	71 090 kg	Gew am Ende d Vers	70 160 kg
Trinkwasser	1 0548 kg	abgegeben CO <sub>2</sub>	0 7383 kg
	72 1448 kg	ausgesch Wasser	0,8289 kg
		Urin	1 1975 kg
			<hr/> 72 9247 kg

Differenz von 72 9247 und 72 1448 = 0 7799 = verbrauchter Sauerstoff

Die Untersuchung des Urins ergab 11 33 g N 5 81 g C

Der Kohlenstoff der Expirationsluft aus der CO<sub>2</sub> berechnet = 201 30 g C

Totale Ausfuhr an Kohlenstoff 5 81 g C

201 30 g C

---

207,11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Kotes zu vernachlässigen)

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen C und N ist

C = 207 11 g

N = 11,33 g

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen konnten Pettenkofer und Voit die Menge der verbrannten Nahrungsstoffe auf folgende Weise errechnen

\* In dem Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebig's Fleischextrakt. Die Zahlen für C und N für diese kleine Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.

Jedem  
Wenn  
gt dies  
utem  
aus  
t aus  
Ver  
daß  
d der

daß er im Hunger 11 33 6 25 — 70 81 g seines eigenen Eiweißes abgebaut hat  
Die Elementaranalyse des Eiweißes hat ergeben daß im Molekul des Fleisch  
eiweißes 1 g N entsprechen 3 28 g C In unserem Versuch wurden 11 33 g N  
Glucogenvorrat unangetastet bleibt Die 169 95 g C können also nur durch  
Verbrennung von Fett entstanden sein Fett enthält 76 52% C 169 95 g C  
entsprechen also 222 1 g Fett

1

Fett benötigen wenn sie außerhalb des Körpers verbrennen

100 g Eiweiß	verbrauchen 133 43 g O
100 g Kohlenhydrate	118 5 g O
100 g Fett	288 5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voit'schen Hungerversuch verbrannten  
Eiweiß und Fettmengen 735 24 g O nötig Tatsächlich verbraucht wurden  
770 9 g O Wurden die 169 95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern  
von verbrannten Kohlenhydraten herrühren so waren nur 452 7 g O nötig gewesen

Nachdem Voit und Pettenkofer aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe  
führt Es wurde der Einfluß von körperlicher Arbeit der Ruhe der Temperatur  
auf die Verbrennungsvorgänge studiert Es konnte gezeigt werden daß im Hunger

Eiweißfütterung einen Organismus auf seinem Bestand an Eiweiß und Fett  
erhalten kann und daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß  
an Fett vollständig zum Ansatz kommt

aufnahme der Anstoß zu den Verbrennungsprozessen im Körper sei widerlegt  
werden Die Menge der aufgenommenen Nahrung oder der Mindestbedarf des  
Organismus bestimmt den Abbau der Brennstoffe und nicht die Quantität der  
Sauerstoffzufuhr Aus dieser Feststellung geht ferner hervor daß der Stoff



Diese sinnfällige Art der Berechnung des Eiweißumsatzes aus der N Ausscheidung veranlaßte Voit in Gemeinschaft mit Pettenkofer einen Apparat zu konstruieren mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlensäureausscheidung mußte dann auch hier die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits Lavoisier, Regnault und Reiset ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Lavoisierschen Apparates mit dem Lavoisier die grundlegenden Experimente über den Sauerstoffverbrauch (s S 4) des Menschen ermittelte, blieben unbekannt und konnten deshalb von Pettenkofer und Voit nicht verwertet werden. Regnault und Reiset benutzten für die Experimente an kleinen Tieren eine Glasglocke, die nur die

Menschen bei seinen gewöhnlichen Gepflogenheiten zu untersuchen. Die Konstruktion der Respirationskammer ist zum größten Teil von Pettenkofer durchgeführt. Die Luft tritt durch eine kleine Öffnung frei ein und wird durch eine zweite Öffnung durch einen Gasometer abgesaugt, der ihr Volumen bestimmt. Die Ventilationsgröße war ca. 500 000 l im Tage. Da es unbequem ist, ein so großes Luftquantum zu analysieren, wurde in einzelnen Zwischenräumen in Proben der Gehalt der zuströmenden und abstromenden Luft an Kohlensäure und Wasser festgestellt. Indem die Differenz an Kohlensäure und Wasser in der zu und abstromenden Luft festgestellt und auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft umgerechnet wurde, konnte man bestimmen, wieviel von dem im Respirationsraume lebenden Menschen stammte. Das anschaulichste Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man, wenn man den ersten Respirationsversuch von Pettenkofer und Voit\* sich zahlenmäßig vergegenwärtigt. Dieser Versuch wurde an einem Mann gemacht, der während des Versuches hungern mußte\*.

Gew zu Beginn d Vers	71 090 kg	Gew am Ende d Vers	70 160 kg
Trinkwasser	1 0548 kg	abgegeben $\text{CO}_2$	0 7383 kg
	72 1448 kg	ausgesch Wasser	0 8289 kg
		Urin	1 1975 kg
			72 9247 kg

Differenz von 72 9247 und 72 1448 = 0 7799 — verbrauchter Sauerstoff

Die Untersuchung des Urins ergab 11 33 g N, 5 81 g C

Der Kohlenstoff der Expirationsluft aus der  $\text{CO}_2$  berechnet = 201 30 g C

Totale Ausfuhr an Kohlenstoff 5 81 g C

201 30 g C

207 11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Hutes zu vernachlässigen)

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen C und N ist

C = 207 11 g

N = 11 33 g

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen konnten Pettenkofer und Voit die Menge der verbrannten Nahrungstoffe auf folgende Weise errechnen:

\* In dem Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebig's Fleischextrakt. Die Zahlen für C und N für diese kleine Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.

verbranntem Eiweiß stammen können. Diese Kohlenstoffmenge ist durch Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett entstanden. Voit konnte zeigen, daß im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glucogenvorrat unangetastet bleibt. Die 169,95 g C können also nur durch Verbrennung von Fett entstanden sein. Fett enthält 76,52% C. 169,95 g C entsprechen also 222,1 g Fett.

Nach diesen Berechnungen ist also die Kohlenstoffmenge, die im Hunger

Fett benötigen, wenn sie außerhalb des Körpers verbrennen:

100 g Eiweiß	verbrauchen	133,43 g O
100 g Kohlenhydrate		118,5 g O
100 g Fett		238,5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voitschen Hungerversuch verbrannten Eiweiß- und Fettmengen 735,94 g O nötig. Tatsächlich verbraucht wurden 700,9 g O. Wurden die 169,95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren, so waren nur 452,7 g O nötig gewesen.

Nachdem Voit und Pettenkofer aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe führt. Es wird also der Fettstoffwechsel von 1 mol Kohlenhydrat 1 mol

und es zeigt, daß man durch ausschließliche Eiweißfütterung einen Organismus auf seinem Bestand an Eiweiß und Fett erhalten kann und daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß an Fett vollständig zum Ansatz kommt.

d  
1

Sauerstoffzufuhr. Aus dieser Feststellung geht ferner hervor, daß der Stoff



für die Physiologie und Pathologie  
einstmals ein philosophisches  
Gesehehen vollzieht sich  
umoralen Reizen regulierter

Impulse

Körper Lebenserscheinungen hervorzubringen Lebenserscheinungen sind Be

## A Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Für den Kraftwechsel gilt als erstes Grundgesetz die Unzerstorbarkeit der Energie und als zweites Gesetz der zweite Hauptsatz der Thermodynamik

Lavoisier war der erste welcher die Identität der tierischen und der Brennwärme erkannte. Er verglich die tierische Wärme welche nach seiner Ansicht durch Oxydationsvorgänge im Organismus erzeugt wird mit der Wärme die eine brennende Kerze hervorbringt. Lavoisier brachte ein Meerschweinchen in ein Eis calorimeter und bestimmte aus der Menge des geschmolzenen Eisess die abgegebene tierische Wärme. Alsdann machte er einen gleich langen Respirationversuch und bestimmte die in dieser Zeit abgegebene Kohlensäuremenge. Hierauf verglich er die Warmemengen die entstehen wenn die gleiche Menge Kohlensäure durch brennende Kohle erzeugt wird mit der tatsächlich abgegebenen tierischen Wärme. In dem einen Fall wurden 31 Cal. in dem anderen Fall 25 Cal. gefunden. Für dieses primitive wie Lavoisier selbst erkannte mit Versuchsfehlern behaftete Experiment ein Resultat welches Lavoisiers These daß die Quelle der tierischen Wärme Verbrennungsvorgänge im Organismus seien befestigte. Fast gleichzeitig zeigte Crawford (1748—1793) in England daß gleichgültig ob in einem Wassercalorimeter eine Waackkerze oder Kohle brenne oder ein Meerschweinchen lebe für eine bestimmte verbrannte Sauerstoffmenge die Temperatur des Wassers im Calorimeter um gleiche Grade ansteigt.

Spätere Untersuchungen von Despretz (1792—1863) und Dulong (1785

nung zu  $\text{CO}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  entsprechen wurde Bidder und Schmidt und hauptsächlich Voit und seine Schule konnten diesen scheinbaren Widerspruch gegen das Gesetz von der Erhaltung der Energie aufklären. Diese Forscher zeigten nämlich, daß es wohl für Fett und Kohlenhydrate richtig ist, die vollständigen Verbrennungswerte anzunehmen, daß aber diese Annahme für das Eiweiß unrichtig ist. Das Eiweiß wird im Stoffwechsel nicht vollständig bis zu Wasser und Kohlensäure verbrannt, sondern der stickstoffhaltige Harnstoff, welcher noch ein ansehnliches calorisches Äquivalent bei seiner vollständigen Verbrennung zu liefern imstande ist, wird als Endprodukt ausgeschieden. Zudem sind auch noch die im Kot unvollständig verbrannt zur Ausscheidung gelangenden Stoffe für das Defizit an Wärmeproduktion zu berücksichtigen. Nimmt man die Verbrennungsreste der im Urin und Kot erscheinenden unvollständig verbrannten Endprodukte des Eiweißstoffwechsels zur tatsächlich produzierten Wärme hinzu, so kommt man auf den vollen Wert der Warmemenge, den diese Substanzen bei der Verbrennung im Calorimeter geben. Die Übereinstimmung des berechneten Wertes mit dem experimentell gefundenen Wert der Wärmeproduktion war der endgültige Beweis für die Richtigkeit der Erhaltung der Energie im tierischen

ihrem ganzen Ausmaß als Faktor in die Calorienrechnung einzusetzen ist, da ob die Konsequenz des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik mit dem Begriff der Entropie hat sich aber nicht in Einklang bringen lassen. Die praktische Verwendbarkeit der Calorienrechnung ist somit durchaus berechtigt, wenngleich gesagt werden muß, daß die Voraussetzungen (Berthelotsche Lehre) mathematisch anfechtbar sind.

or en  
haug

1 kg (bzw. g) Wasser  
Demnach stellt s

1 g Fett 9.3 Cal  
1 g Kohlenhydrat 4.1 Cal

Rubner<sup>7</sup> unternahm auf Veranlassung seines Lehrers Voit Untersuchungen

Haushalt nach Maßgabe ihres Brennwertes unter gewissen Voraussetzungen (Mindestmaß an Eiweiß) vertreten können.

100 g Eiweiß = 100 g Kohlenhydrat = 441 g Fett Jede dieser drei Größen entwickelt im Körper die gleiche kinetische Energie ausgedrückt in Calorien Gesetz der Isodynamie  
 Zahl = 410 Calorien und kann isodynam für einander eintreten Dieses von Rubner postulierte Gesetz der Isodynamie ist nur ein Spezialfall des Gesetzes der Erhaltung der Energie

Das Gesetz der Isodynamie das wechselseitige Eintreten eines Nährstoffes

überschüssigem Calorienangebot nur mit Kohlenhydraten oder Fett zu ernähren und ihn dabei auf seinem Bestand zu erhalten Eine gewisse Menge stickstoffhaltiger Substanz muß stets zugeführt werden Sie kann niemals auch nicht durch Verdoppelung isodynamer Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden Wir werden auf diesen Punkt noch ausführlich bei der Besprechung des Eiweißhaushaltes und speziell des Eiweißminimums (s S 131) zu reden kommen

Die durch das Gesetz der Isodynamie von Rubner begründete energetische Auffassung des Stoffwechsels setzt uns in den Stand den Bedarf des Organismus an Nährstoffen in Calorien d h Brennwerten auszudrücken und damit all gemeingültige Normalzahlen aufzufinden

scheiden mußte Leider feststellen Man mußte Berechnung wird eine so Carl Bergmann<sup>8</sup> und oberfläche zu reduzieren Rubner sagte daß beim hungernden und ruhenden Warmbluter bei ungleicher Größe der Energieverbrauch proportional der Ober

worden Pfäundler wendet ein daß neben der Körperoberfläche auch die Lungen und Darmoberfläche eine Rolle spielt H v Hosslin zeigte daß das Oberflächengesetz nur ein Spezialfall eines allgemeinen Flächengesetzes ist und daß der Calorienbedarf vielmehr dem Körperquerschnitt proportional zu setzen sei eine oder aufgegriffen wurde Trotz d<sub>1</sub> Calorienbedarfs auf die Körpero Lange Zeit berechnete

man nach der Meekschen Oberflächenformel die Oberfläche  $O = K \sqrt{G^2}$  wobei für den Menschen  $K = 12.3$  ist Besser ist die Du Bois'sche<sup>13</sup> Formel in welche auch die Länge des Körpers mit einbezogen wird

$O = \text{Gewicht}^{0.725} \cdot \text{Länge}^{0.725} \cdot 71.84$  oder einfacher

$O = \sqrt{\text{Gewicht}} \cdot \sqrt{\text{Länge}} \cdot 167.2$

Die Du Bois'sche Formel ist für die Klinik durchaus brauchbar, obgleich gesagt werden muß, daß die Oberfläche nicht allein für den Umsatz maßgebend ist, da Körpergewicht und Länge nicht nur in ihrer Relation zur Oberfläche gewertet werden mußten. Jede Größe für sich hat einen differenten Einfluß auf d

rücksichtigung des Alters und des Gewichts und der Größe der Grundumsatz angegeben ist. Diese Tabellen geben einen ausgezeichneten Anhaltspunkt für die Berechnung bei normalen Individuen, sie versagen aber bei körperlich anormalen Individuen (besonders bei kleinen Menschen Chondrodystrophie usw.)

Für die Praxis hat sich die Berechnung auf das Gewicht trotz ihrer Ungenauigkeit eingebürgert. Als Korrektur des tatsächlichen Gewichts gebraucht man am besten die Oeder'sche Berechnung des Idealgewichts. Nach Oeder<sup>15</sup> ist die doppelte Scheitelsymphysenlänge in Zentimeter weniger 100 = dem Sollgewicht in Kilogramm. Noch einfacher ist die Berechnung aus der Körperlänge weniger 100 = kg des Sollgewichts.

Die im Respirationsversuch für den Grundumsatz gefundenen und die nach den Formeln von Du Bois und nach den Zahlen von Harris-Benedict errechneten Werte stimmen leidlich überein.

Als Grundumsatz oder Ruh Nuchternwert bezeichnet man diejenige Calorienmenge, welche der Organismus bei vollständiger Muskelruhe in nüchternem Zustande innerhalb der physikalischen Warmeregulationsbreite umsetzt. Die letzte Mahlzeit soll mindestens 12 Stunden vor der Bestimmung zurückliegen, Eiweiß soll aus später zu erörternden Gründen 24 Stunden vor Bestimmung des Grundumsatzes nicht genossen werden.

Ist eine Bestimmung des Grundumsatzes mit guter Methode (ich verweise auf das Buch meines Mitarbeiters E. Krauß: Lehrbuch der Stoffwechselmethodik, Leipzig: S. Hirzel 1928) nicht möglich, so liefern die am Schluß dieses Lehrbuches wiedergegebenen Tabellen von Harris-Benedict für den Grundumsatz ausgezeichnete Durchschnittswerte. Die Tabellen von Harris-Benedict umfassen lediglich Grundumsatzwerte von erwachsenen Personen im Alter von 21—70 Jahren mit einem Körpergewicht von 25—124 kg und einer Körperlänge von 151—200 cm. Angaben über den Grundumsatz im Kindesalter finden sich auf Seite 18 nach den Angaben von Magnus Levy und Falk.

Für die klinischen Fragestellungen ist es von entscheidender Wichtigkeit, inwieweit ein Abweichen von der errechneten Norm noch in die physiologische Breite der individuellen Schwankungen fällt. Nach Grafe nimmt man mit Magnus Levy, Du Bois u. a. an, daß Werte, die sich um 10% nach oben und

Zu erörtern ist noch die individuelle Konstanz des Grundumsatzes, d. h. ob bei dem gleichen Individuum bei gleichem Ernährungszustand und Körpergewicht, gleicher Innen- und Außentemperatur die Intensität der Verbrennungen konstant ist. Während eine Reihe von Untersuchern, besonders Zuntz<sup>16</sup> und seine Mitarbeiter durch zahlreiche penibel durchgeführte Selbstversuche innerhalb einiger Decennien sich für eine solche Konstanz aussprachen und eine maximale Schwankung von 7% um den Mittelwert fanden, erhob Benedict Befunde, daß die Schwankungen bis 31,3% zeigten. Benedict stellte aber fest, daß die Schwankungen nur bei zeitlich weit auseinanderliegenden Versuchen so groß sind, und daß kurz aufeinanderfolgende Versuche gut übereinstimmende Zahlen geben, so daß die Möglichkeit durchaus gegeben ist, am gleichen Individuum den Einfluß besonderer Faktoren auf den Grundumsatz zu studieren (s. w. u.).

Geßler<sup>17</sup> machte die Feststellung, daß die jahreszeitlichen Schwankungen parallel den durchschnittlichen Tagestemperaturen dieser jahreszeitlichen Grundumsatzes sind nach Geßler wahrscheinlich ein Ausdrück der chemischen Wärmeregulation. Die jahreszeitlichen Schwankungen des Grundumsatzes sind nicht so groß, daß sie prinzipiell für die Beurteilung der individuellen Konstanz des Grundumsatzes praktisch ins Gewicht fallen. Lefèvre<sup>18</sup> wendet gegen die Konstanz des Grundumsatzes ein, daß die Gesamtwärmeproduktion aus zwei ursächlich getrennten Größen besteht, aus dem Mindestumsatz bei 35°–36° (Bad) Außentemperatur und dem Teil, der zur Aufrechterhaltung der Körperwärme, welche bei 15°–20° die Hälfte des Mindestumsatzes beträgt, aufgewandt wird. Dieser letzte Teil unterliegt natürlich je nach der Raumtemperatur bei welcher der Versuch ausgeführt wird, beträchtlichen Schwankungen. Der Einwand Lefevres ist nicht berechtigt, da bei einwandfreien Vergleichsuntersuchungen die Konstanz der Außentemperatur eine Vorbedingung für den Versuch ist. Es darf als feststehend angesehen werden, daß innerhalb einer nicht zu bemessenden Zeitpause der Grundumsatz eines Individuums unter gleichen äußeren und ideell als konstant anzunehmen ist. Der Grundumsatz erfährt eine Steigerung durch die verschiedensten exogenen und endogenen Momente, d. h. der Kraftwechsel eines Individuums setzt sich zusammen aus dem Mindestumsatz und einem durch besondere Momente bedingten Leistungszuwachs. Ein Leistungszuwachs wird verursacht durch

Faktoren  
welche den  
Grundumsatz  
ändern

- 1 Temperatur (klimatische Verhältnisse),
- 2 Nahrungsaufnahme,
- 3 Muskelarbeit,
- 4 endokrine Organe (Alter, Geschlecht)

Schon Lavoisier<sup>19</sup> zeigte den Einfluß der Außentemperatur auf den Stoffumsatz des Menschen. Bei sinkender Außentemperatur wird mehr verbrannt, d. h. es steigt der O<sub>2</sub> Verbrauch und die CO<sub>2</sub> Ausscheidung nimmt zu. Voraussetzung ist, daß der Mensch seines Schutzes gegen kaltere Temperaturen, d. h. seiner Kleidung oder Bettdecken beraubt ist. Bei steigender Außentemperatur ist das Gegenteil der Fall. Bei hoher Temperatur ist eine Grenze gegeben, bei der auf die anfängliche Senkung von wieder eine Steigerung einsetzt. Die Schwankungen der CO<sub>2</sub> Ausscheidung bei verschiedenen Umgebungstemperaturen übersteigt 30%, nicht. Stärkere Schwankungen beobachtet man in kalten und heißen Bädern und Duschen, wo Schwankungen bis zu 200% nachgewiesen sind. Bei chemischen Reaktionen wird der Ablauf der Reaktion durch Temperaturerhöhung beschleunigt durch Abkühlung verlangsamt. Aus der Tatsache, daß in homoiothermen Organismen, im Gegensatz hierzu, Abkühlung eine Steigerung, Tempe

Einfluß der  
Temperatur



raturerhöhung eine Minderung der Verbrennungsprozesse herbeiführt ist der Schluß zu ziehen daß die Temperaturunterschiede im Organismus nicht einfache chemische Reaktionen beeinflussen sondern auf einen differenzierten Regulationsmechanismus einwirken müssen

Seer-  
tions-  
ismus  
ärme-  
sites

In diesem Zusammenhang ist der Mechanismus dieser Regulation zu erörtern Auf welchem Wege gelingt es dem Körper bei verschiedenen Außen-temperaturen seine eigene Wärme konstant zu erhalten? In früheren Zeiten glaubte man an eine direkte Einwirkung der Temperaturen auf die Oxydationsvorgänge der Zelle Kalte im fordernden Wärme im hemmenden Sinn Für diese Auffassung fehlt der experimentelle Beweis Als experimentell gesichert kann heute der physikalische Mechanismus der Warmeregulation angesehen werden Die Warmeregulation geschieht durch Leitung und Strahlung und vor allem durch Wasserverdunstung (1 g verdunstetes Wasser = 0.6 Cal (Rubner) Der Regulationsmechanismus der Haut ist von der Durchblutung der Haut und von der Tätigkeit der Schweißdrüsen abhängig Beide Organe Haut und Schweißdrüsen stehen unter Kontrolle des Vasomotorenzentrums Untersuchungen von O Connor<sup>20</sup> haben diesen zentralen Reflex experimentell studiert Umstritten wird nur mehr die Frage der chemischen Warmeregulation d. h. ob neben der physikalischen Regulation eine selbsttätige Steigerung und Senkung des Stoffumsatzes stattfindet Die Frage ist beim Menschen besonders schwer zu beantworten

Versuche  
und dazu

G v Bergmann<sup>21</sup> gemacht Die Hyperämie der Haut und die Wärmeabgabe wurde durch Senfbäder und Hochfrequenzbehandlung erzielt Diese Versuche zeigten eine deutliche Steigerung des Umsatzes Die Versuche mit starker Unterkühlung der Haut sind nicht eindeutig da sich reflektorisches Muskelzittern

gedeckten Versuchsperson festgestellt Hernach die unteren Extremitäten abgedeckt und nach 10 Minuten von neuem der Mindestumsatz festgestellt Es wurden Steigerungen von 12–20% gefunden Geßler fand auch hier Verschiedenheiten die abhängig sind von der Jahreszeit Der Autor fuhr dies auf einen verschiedenen Erregungszustand des Warmezentrums im Sommer und Winter zurück Nach diesen Resultaten ist an einer chemischen Regulation nicht zu zweifeln Einen beweisenden Versuch für die chemische Regulation haben Freund und Jansen<sup>22</sup> ausgeführt Sie trennten den Muskel vom Nerven schalteten dadurch zentrifugale Impulse aus und unterkühlten Bei dieser Versuchsanordnung wurde eine Steigerung des O<sub>2</sub> Verbrauches und damit eine chemische Regulation erwiesen

Unsere Kenntnisse über den Ort der chemischen Warmeregulation sind durch eine Reihe experimenteller Arbeiten gefordert worden Die alte Ansicht Pflügers<sup>24</sup> daß die Muskulatur der Ort des gesteigerten Umsatzes und damit der Ort der chemischen Warmeregulation sei hat durch die Versuche O Franks und F Voits<sup>25</sup> eine Widerlegung erfahren Tiere mit curarisierter Muskulatur verlieren nicht die Fähigkeit zu fiebern Auch die Annahme daß das Tonus substrat der Muskulatur die Umsatzänderungen bedingt hat sich nicht beweisen lassen Tonusveränderungen haben keine merklichen Veränderungen im Gaswechsel zur Folge Das Zentrum der chemischen Warmeregulation dürfte nach den Untersuchungen Pflügers Krehl<sup>26</sup> Isenschmid<sup>27</sup> Freund und Grafe<sup>28</sup>

kaische Regulation fällt wie bei der Tubercinreaktion durchschneidung aus, wenn man im 6—7 Halssegment durchschneidet. Die zentrifugalen Reize für die chemische Regulation erhält das Zentrum, wie Geßler<sup>22</sup> zeigte, durch die sensiblen Hautnerven. Bei einer Patientin mit Querschnittsläsion und Unterkühlung der Unterextremität, ein Versuch, der wie oben gezeigt wurde, beim Normalen eine Steigerung von 20% auslöste, wurde keine Stoffwechselsteigerung erzielt. Die Bluttemperatur scheint für die Auslösung der Steigerung keine wesentliche Rolle zu spielen, hingegen dürften die im Blute bei erhöhter Umsetzung sich anhaufenden Abbauprodukte durch ihren Einfluß auf das Zentrum eine gewisse Regulation bewirken.

Es sei bereits hier hervorgehoben, daß Tiere mit Halsmarkdurchschneidung (künstlich poikilotherme) die Fähigkeit zu fiebern verlieren, während bei Tieren mit Durchschneidung der ersten beiden Brustsegmente, trotz Verlust der physikalischen Regulation die Fieberfähigkeit erhalten bleibt. Chemische Wärmeregulation und Fieberfähigkeit scheinen demnach auf gleichen Bahnen zu ver-

der chemischen Regulation in ihrer Gesamtheit gesteigert, und der Gesamt-  
 produkte im Blute in einer gewissen Selbststeuerung. Weiterhin empfängt das  
 Wärmeregulation und die chemische Wärmeregulation ist ein eng aneinander-  
 gehend. Grafe und Redwitz<sup>30</sup> konnten beweisen, daß auch eine chemische

fordernd oder senkend. Es sind aber bisher keine besonderen Kühl- und Heiz-  
 hormone der Schilddrüse nachgewiesen.

Die physikalische und die chemische Wärmeregulation ist ein eng aneinander-  
 gehend. Grafe und Redwitz<sup>30</sup> konnten beweisen, daß auch eine chemische

Bewegung setzt.

Bei Nahrungsaufnahme findet eine kurz dauernde Steigerung des respira-  
 torischen Gaswechsels statt. Im kurz dauernden Versuche trat die Steigerung

Einfluß der  
 Nahrungs-  
 aufnahme

sten zutage (Zuntz, Magnus-Levy<sup>31</sup>). Die erhalten sich verschieden. Die prozentuale nach Nahrungszufuhr ist wechselnd je nach ebenso die zeitliche Dauer dieser Steigerung.

Die hieraus resultierende

Verhältnis zur Calorienzu

der physikalischen Regul

calorien ca. 30% des zugeführten Eiweißbrennwertes aus. Werden die Unter-

treten die Extracalorien für die im Nüchternzustande von den Körpernahrungstoffen geleistete chemische Warmeregulation ein (Kompensationstheorie von Rubner). Beim Menschen zeigt die spezifisch dynamische Eiweißwirkung infolge metho-

discher Sc

so daß es

erfassen

des Stoff

und Nierenarbeit anah. deutet man jetzt die Steigerung des Grundumsatzes

durch Eiweiß als eine direkte Wirkung auf die Zelltatigkeit, auf das Protoplasma.

spezifisch dynamische Wirkung

Rubner nennt diese, dem Eiweiß eigentümliche Wirkung „spezifisch dynamische Wirkung“ des Eiweißes. Über den Mechanismus der spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes weiß man nichts absolut Sicheres. Lusk<sup>32</sup> schreibt

diese stoffwechselstimulierende Wirkung des Eiweißes der Einwirkung der beim

Abbau entstehenden Aminosäuren auf die Zelle zu. In der Tat ließ sich die

gleiche spezifisch dynamische Wirkung durch Verfütterung von Aminosäuren

erreichen. Grafe<sup>34</sup> weist der bei der Desaminierung frei werdenden Amino-

gruppe, diese Reizwirkung auf die Zelle zu. Die Diaminosäuren müßten nach

der Anschauung von Lusk eine doppelt so starke spezifisch dynamische Wir-

kung auslösen. Im Experiment ließ sich diese Hypothese nicht erweisen. Fest-

steht nur, daß sowohl das ganze Eiweißmolekül wie auch seine Spaltstücke,

spezifisch stoffwechselsteigernd wirken. Rubner<sup>35</sup> deutet die spezifisch dyna-

mische Wirkung als Verlust an Energie, als einfache, direkte Bildung von

Wärme bei dem Prozeß der Umwandlung der Nahrungstoffe bis zu eigentlicher Zell-

ernährung. Die spezifisch dynamische Wirkung wäre demnach der Ausdruck

einer Warmebildung, die aus dem Auf- und Abbau sowie dem Umbau der ver-

schiedenen Nahrungstoffe im intermediären Stoffwechsel herrührt, eine Auf-

fassung, die wegen ihrer komplexen Erklärung den Tatsachen am ehesten

gerecht wird.

Der Ort der Stoffwechselsteigerung bei Eiweißzufuhr ist sicherlich nicht die

Muskulatur. Kleine, muskelschwache Menschen zeigen die gleiche spezifisch

dynamische

wechselsten;

noch aus

spezieller Ort der spezifisch dynamischen Wirkung anzunehmen, sondern sie

zeichnet diesen Spezialfall als sekundäre spezifisch dynamische Wirkung (s. S. 26).

Kohlenhydrate üben nur einen geringen Reiz auf den Stoffwechsel aus. Man

beobachtet innerhalb der physikalischen Regulationsbreite eine Steigerung der

ein Da diese jedoch erst 5—6 Stunden nach der Zufuhr festzustellen ist, ist sie von manchen Autoren nicht worden Die Steigerung zieht sich lange hin Produktion 145% der allerdings bloß etwa halb so groß angegeben Manche Untersucher (Gigon<sup>36</sup>, Grafe<sup>31</sup>) fanden eine depressorische Wirkung des Fettes auf den Stoffwechsel Diese Beobachtungen scheinen vereinzelt dazustehen

Muskelausdauer durch individuelle, d. h. konstitutionelle Momente ausgelöst wird Damit kommen wir auf die Frage, ob die individuelle Verschiedenheit der spezifisch dynamischen Wirkung nicht letzten Endes durch endokrine Momente verursacht wird Hier konnte uns die Differenzierung der Pathologie der Fett-

einseitigen der Fett

Muskelarbeit, d. h. jedwede Bewegung bewirkt eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge Im Muskel wird Zucker verbrannt Man unterscheidet mit Meyerhof<sup>37</sup> und Hill<sup>38</sup> eine anoxybiotische und eine oxybiotische Phase des Kohlenhydratumsatzes im Muskel Die anoxybiotische Phase führt ohne Sauerstoffzehrung bis zur Milchsäure, in der oxybiotischen Phase wird ein Teil der Milchsäure unter Sauerstoffverbrauch zu Kohlensäure und Wasser verbrannt Es ist einleuchtend daß jeder Reaktionsablauf, der mit Sauerstoffverbrauch einhergeht den Grundumsatz verändert Die zur Erhaltung des Tonuszustandes der Muskulatur führenden Prozesse verlaufen anoxybiotisch und bewirken keine Erhöhung des Grundumsatzes

Einfluß der Muskelarbeit

Eingehend ist der Einfluß des Marschierens auf den Gaswechsel studiert, Steigerungen des Grundumsatzes um ein Vielfaches sind hierbei beobachtet Die

nachlassige Umsatzsteigerung verbleibt Die Umsatzsteigerung durch Muskelarbeit kann im Hohenklima eine Nachwirkung von mehreren Stunden haben (Zuntz und Durig<sup>42</sup>)

2 von  
er,  
ht und  
rinen  
nen

Der Grundumsatz in den ersten Lebenswochen bis zur 14 Woche ist, auf die Gewichtseinheit bezogen, von dem eines Erwachsenen nicht wesentlich verschieden. Die älteren Säuglinge zeigen im Gegensatz zu den Säuglingen der ersten Lebenswochen eine Tendenz zum Ansteigen des Grundumsatzes (Schloßmann, Murschhäuser und Oppenheimer<sup>43</sup>, Benedict und Talbot<sup>44</sup>, Rubner und Heubner<sup>45</sup>, Klein, E Müller und M Steuber<sup>46</sup>). Vom 6 Lebensmonat an tritt gleichlaufend mit dem vermehrten Wachstum eine Umsatzsteigerung ein, die 40—60% betragen kann. Die höchsten Werte finden sich auf der Höhe des ersten Lebensjahres, von hier ab geht die Umsatzsteigerung allmählich zurück, hält sich aber bis zur eingetretenen Pubertät noch über der Norm.

Mindestumsatz von Säuglingen (nach Benedict und Talbot<sup>44</sup>)

Kind	Geschlecht	Körper		Alter	Wärmebildung		
		gewicht kg	länge cm		pro Tag Calorien	pro kg und Tag Calorien	pro qm Oberfläche (Lissauer) u Tag Calorien
M D	mannl	3,99	—	17 Tage	196	49	756
L R B	weibl	5,99	64	4 Mon	331	55	973
A S	mannl	6,02	63	3 "	305	51	888
E F	"	7,07	62	3 "	311	44	828
P W	"	7,11	64	7 "	439	62	1147
H T	"	9,33	75	5 1/2 "	420	45	912
E G	"	9,37	74	10 "	479	51	1046

Grundumsatz bei Knaben und Mädchen (nach Magnus Levy und Falk<sup>47</sup>)

Alter	Gewicht	Länge	Körper oberfläche	Grundumsatz		
				Gesamt für 24 St Calorien	pro kg für 24 St Calorien	pro qm für 1 St Calorien
Jahre	kg	cm	qm			
Knaben						
2 1/2	11,5	—	—	782	68,0	—
6	14,5	110	—	926	63,9	—
6	18,4	110	—	970	52,7	—
7	19,2	112	—	1067	55,6	—
7	20,8	110	0,79	1153	55,4	60,8
9	21,8	115	0,83	1036	47,5	52,0
10	30,6	131	1,05	1338	43,7	53,1
11	26,5	129	0,98	1151	43,4	48,9
14	36,1	142	1,20	1310	36,3	45,5
14	36,8	142	1,21	1285	34,9	44,3
14	43,0	149	1,34	1525	35,5	47,4
Mädchen						
6 1/2	18,2	—	—	936	51,4	—
7	15,3	107	—	866	56,6	—
11	35,0	141	1,17	1313	37,5	46,8
11	42,0	149	1,32	1459	34,7	46,0
12	24,0	129	0,94	962	40,1	42,6
12	25,2	128	0,95	938	37,2	41,1
12	40,2	145	1,27	1362	33,9	44,7
13	31,0	138	1,10	1217	39,3	46,1
14	35,5	143	1,19	1299	36,6	45,5

Vom 20 Lebensjahr ab bleibt der Grundumsatz mit den bereits oben besprochenen Einschränkungen bis ins Alter konstant. Über die Ursache der verschiedenen Ursachen

standsänderungen im endokrinen System das auslösende Moment für die Umsatzsteigerung im Kindesalter sind

Der Grundumsatz bei Frauen ist nach Magnus-Levy und Falk <sup>47</sup> 5–6% niedriger als beim Mann. Für die beiden Geschlechter im Kindesalter scheinen keine nennenswerten Unterschiede zu bestehen (Benedict und Talbot <sup>48</sup>).

Der Einfluß der endokrinen Drüsen auf den Grundumsatz soll in den Kapiteln über Fettsucht und Magerkeit näher besprochen werden. Hier sei nur so viel festgestellt, daß wir nur von der Schilddrüse und ihrem Inkret mit Sicherheit wissen, daß sie einen direkten Einfluß auf die Höhe des Grundumsatzes auszuüben vermag. Das Inkret der Schilddrüse bewirkt eine Steigerung des Grundumsatzes, ein Fehlen dieses Inkretes oder eine Minderung der Inkretproduktion hat ein Sinken des Grundumsatzes zur Folge. Inwieweit dieser dominierende Einfluß der Schilddrüse auf das Niveau des Grundumsatzes nur direkt von der Schilddrüse selbst ausgeht, wird oder ob durch eine Korrelation mit der Funktion anderer inkretorischer Drüsen auch indirekt auf die Schilddrüse eingewirkt werden kann, soll später abgehandelt werden.

### Bedarf des Menschen unter physiologischen Bedingungen

Bei der Verbrennung im Körper liefert 1 g Eiweiß 4,1 Cal, 1 g Kohlenhydrat 4,1 Cal, 1 g Fett 9,3 Cal, 1 g Alkohol 7,0 Cal. Es sind gleichwertig (isodynam) für die Verbrennung im Organismus 100 g Fett mit 211 g Eiweiß, 232 g Stärke, 234 g Zucker.

Energieumsatz des erwachsenen Mannes von 70 kg in 24 Stunden bei absoluter Bettruhe und Nuchternzustand 1600–1700 Cal

1 Cal pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde oder 34,7 Cal pro Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde (Grundumsatz oder Ruh-Nuchternwert)

Bei absoluter Bettruhe und ausreichender Nahrungszufuhr

ca. 10% mehr	= 1800–1850 Cal
Bei 8 Stunden Bettruhe und leichter Arbeit	= 2300 Cal
„ 8 „ Nachtruhe und mittlerer körperlicher Arbeit	= 2800–3500 Cal
„ 8 „ „ schwerer Arbeit	= 3500–4000 Cal

Der Energieverbrauch der Frau ist durchschnittlich um 10–15% niedriger

### Energieumsatz pro Stunde (des Mannes von 70 kg)

Bei absoluter Bettruhe	70 Cal (Grundumsatz)
strammem Stehen	80 Cal (70 + 10)
„ horizontalem Gehen (3,6 km pro Stunde)	210 Cal (70 + 140)
„ raschem Gehen (6 km pro Stunde)	350 Cal (70 + 280)
„ Bergsteigen je nach Gang und Steigung (300 bis 500 m Steigung pro Stunde)	360–580 Cal (70 + 290) bis (70 + 510)
Radfahren (15 km pro Stunde)	380 Cal (70 + 310)
„ Schwimmen	640 Cal (70 + 570)
1 kgm Arbeit hat ein physikalisches Wärmeäquivalent von 235 Grammcal	

Der tatsächliche Mehrumsatz für 1 kgm Arbeit beträgt beim Menschen 7–10 Cal. Der bei der Arbeit geleistete Mehraufwand an Verbrennung wird also zu 23–33% in mechanische Arbeit umgesetzt, 67–77% gehen in Wärme über.

Diese Zahlen stellen den Brennwert der Erhaltungskost bei verschiedener körperlicher Tätigkeit dar. Der Mensch, und noch weniger das Tier, reguliert seine Nahrungszufuhr nach vorgeschriebenen Zahlen. Der Organismus reguliert selbsttätig das Verhältnis von Nahrungszufuhr und Energieverbrauch. Auf welche Weise diese wunderbare Regulation geschieht, ist nicht vollständig

Hungergefühl.

ersichtlich. Beim Essen folgen wir einem Hungergefühl, d. h. einem Trieb, der vom Magen ausgeht. Der Magen ist gierig, gefüllt zu werden und Arbeit zu leisten. Sobald dieser Magen hunger befriedigt ist, hört das Hungergefühl auf. Wahrscheinlich ist der Magen nicht der Ort, in dem der Trieb nach Nahrungsaufnahme entsteht; der Hungertrieb dürfte vielmehr von den Geweben aus in den Magen reflektiert werden. Der Gewebehunger, das Verarmen der Gewebsflüssigkeit an hochmolekularen Nahrungsstoffen ist wohl die primäre Ursache für die Entstehung des Hungergefühles. Die von den Geweben jedenfalls auf eine Nahrungsaufnahme, welche dem entspricht. Bei nervösen Menschen, bei Mahlzeiten mit sehr viel Gerichten, bei

für die Zwangskost in Irren- und Gefangenenanstalten kann es trotz anscheinend richtiger Calorienberechnung infolge des Mißverhältnisses zwischen individuellen Bedürfnissen und schematisch gereicher Kost zur Unterernährung kommen. Der Mensch ist eben nicht geeignet für eine Zwangsernährung. Eine auf die Nahrungszufuhr ausgedehnte sozialistische Gesellschaftsordnung wird wie an anderen Lebenserscheinungen so auch hier an dem natürlichsten aller Triebe, die Refraktionsfähigkeit des Hungertriebes ist für den gleichbedeutend mit der Zufuhr der

Die Umsatzverhältnisse beim Fieber bedürfen einer besonderen Besprechung

in eine vermehrte Wärmeabgabe oder eine t verständlich, daß durch jeden dieser Folge in ihrer Gesamtheit getroffen werden

Man sah, daß bei Versuchen, welche durch niedere Außentemperaturen die physikalische und chemische Warmeregulation aufs äußerste anspannen, ein Wärmeverlust nicht verhütet werden kann. Zunächst findet eine außerordentliche Steigerung der Brennvorgänge statt. Die Stoffwechselsteigerung kann aber nur bis zu einem gewissen Grenzwert die Wärmeabgabe kompensieren. Wird durch die maximale Anspannung der Brennvorgänge die Leistung des Organismus überspannt, so findet, wie Rubner gezeigt hat, ein plötzliches Absinken der Zer- statt. Das umgekehrte Verhalten zeigt der Stoffwechsel wenn ximalster Anspannung der warme eine Hyperthermie, auftritt. Hier

brennvorgänge nach Ausschaltung der physikalischen Regulation nehmen aus

Brennstoffe teil Eine Steigerung der Eiweißzersetzung findet im Rahmen der Gesamtstoffwechselsteigerung statt (Freund und Grafe<sup>28</sup>, Isenschmid<sup>49</sup>).

as Rückenmark verlassen, welche für die Größe der Eiweißzersetzen maßgebend sind

Das Fieber wird von H. H. Meyer<sup>50</sup> und Krehl<sup>50</sup> in Anlehnung an die bereits von Liebermeister<sup>51</sup> vertretene Auffassung als ein Ausdruck einer gesteigerten Erregung bzw. Erregbarkeit und einer höheren Tonuslage der angesehen. Es herrschte lange Zeit ein durch eine Störung der Wärmeabgabe, welche eintrete, oder ob es durch eine Steigerung der Brennvergänge bei einer gleichzeitig bestehenden relativen (gegenüber der normalen Funktionsbreite) Insuffizienz der physikalischen Wärmeregulation hervorgerufen

Wärmehaushaltsversuch zu erbringen

der Unzulänglichkeit der

Untersuchungen von May

und vielen Nachuntersuchern konnten den sicheren Nachweis liefern, daß das beim Tier experimentell erzeugte Fieber mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht. Auch beim Menschen sind im Fieber eine Unzahl von Stoffwechseluntersuchungen angestellt worden (v. Leyden<sup>52</sup>, Liebermeister<sup>51</sup>, Kraus<sup>53</sup>), die das gleiche Ergebnis zeigten. Die Steigerung der Brennvergänge im Fieber beträgt im Durchschnitt 20—30%, sie kann aber noch beträchtlich höher liegen. Das Verhalten der physikalischen und chemischen Wärmeregulation im Fieber zeigten die Untersuchungen von Barr und DuBois<sup>54</sup>, die bei einem Malariaanfall in kurzen Zeitabständen Wärmebildung und Wärmeabgabe nebeneinander verfolgten. Es ergab sich, daß die Wärmeabgabe in der ersten Phase des Fiebers schneller der Wärme-

der Steigerung des Gesamtstoffwechsels

eine qualitative Verschiebung des zum Abbau gelangenden Brennmaterials eintritt. Der Hauptanteil des erhöhten Stoffumsatzes soll auf das Fett entfallen. Raab<sup>55</sup> und Wertheimer<sup>51</sup> glauben, daß die Steigerung des Fettumsatzes auf nervösem Wege ausgelöst werden kann. Wertheimer<sup>51</sup> zieht aus seinen experimentellen Befunden den Schluß, daß die Bahnen, welche den Fettumsatz regulieren, in der Mitte des Brustmarkes das Rückenmark verlassen. Im Fieber ist der respiratorische Quotient fast von allen Untersuchern, die eine einwandfreie Methodik anwandten, als normal gefunden worden.

Eine Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt in einer raschen Abnahme des Glucogengehaltes der Leber und in einem Ansteigen des Blutzuckers zum Ausdruck.

Das Verhalten des Eiweißstoffwechsels im Fieber soll im Kapitel über den Eiweißstoffwechsel (s. S. 138) ausführlich abgehandelt werden. Hier sei nur



Brennvorgänge vollzieht während Fr Müller<sup>62</sup> Kocher<sup>63</sup> und Kraus<sup>64</sup> nach wiesen daß im infektiösen Fieber die Eiweißzersetzungen hoher sind als dem Anteil des Eiweißes an dem erhöhten Gesamtumsatz im Fieber entspricht (toxischer Eiweißzerfall im Infektionsfieber) Es bleibt bei der Erhöhung der Eiweißzersetzung im Fieber fraglich ob diese erhöhte Zersetzung durch eine direkte Einwirkung auf die Zelle oder durch eine Einwirkung auf eine besondere nervöse Regulation des Eiweißstoffwechsels (Grafe<sup>65</sup>) zurückzuführen ist

Schon ältere gelegentliche Beobachtungen legten nahe daß bei Infektionskrankheiten in fieberfreien Zeiten Stoffwechselsteigerungen bestehen können Grafe<sup>66</sup> hat dann in langfristigen Versuchen bei afebrilen Tuberkulosen den reinen Einfluß der Infektion auf die Stoffwechselvorgänge zu analysieren versucht Er fand bei der Mehrzahl seiner Fälle eine Steigerung von 20—30% Es lag nahe in Fortführung dieser Fragestellung den Stoffwechsel während der fieberfreien Inkubationszeit hochfieberiger Infekte zu untersuchen Strieck und Wilson<sup>67</sup> konnten an der Grafeschen Klinik neuerdings den Nachweis erbringen daß bei künstlicher Malariainfektion am Menschen bereits im afebrilen Inkubationsstadium eine deutliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels wie auch des Eiweißumsatzes einsetzt Diese Versuche wurden von Bahn und Langhans<sup>68</sup> bestätigt Grafe versucht diese Befunde als Stütze seiner schon

Warmezeitungs erfolgen könne

In der Therapie hat viele Jahrhunderte hindurch die Anschauung vorgeherrscht daß Nahrungsaufnahme das Fieber steigert Diese Ansicht ist in vollem Umfange nicht mehr aufrechtzuerhalten Gegen diese Auffassung sprechen Versuche von Coleman und DuBois<sup>69</sup> Nach Coleman und DuBois soll die spezifisch

als unter

zustände

in den D

bildung ei

erhöhte Nahrungszufuhr im Fieber das Fieber nicht steigert darf aber niemals Veranlassung geben willkürlich große Mengen von Nährstoffen einem fieberhaften Kranken zuzuführen Durch zu große Nahrungszufuhr im Fieber wurden verstärkte Verbrennungsvorgänge ausgelöst werden die sich zwar nicht in einem Ansteigen der Körpertemperatur äußern aber nichts destoweniger den Wärmehaushalt des fehlerhaft regulierenden fieberhaften Organismus belasten wurden Ganz besonders ist die Zufuhr von größeren Eiweißmengen im Fieber zu unterlassen

als im  
nager

verstehen wir gemeinhin denjenigen Zustand bei dem nichts gegessen aber noch Wasser getrunken wird Hunger ohne Flüssigkeitsaufnahme bringt außer den Erscheinungen des Nahrungsentzuges auch mit sich daß nicht genügend Flüssigkeit zur geschmolzenen Körpersubstanz herrührenden Körper herauszubringen Wenn wir von Hungerversuchen sprechen so sind das Versuche an Hungerkünstlern die Flüssigkeit aufnehmen aber keine brennbare Nahrung zuführen

daß mit weichendem Körpergewicht im Hungerzustand der Umsatz nur insoweit sinkt, als dies das Verhältnis des Körpergewichts, allerdings des verringerten Körpergewichts, zum Calorienhaushalt zulaßt. Der Calorienfaktor bleibt also auch im Hungerzustand im wesentlichen unverändert.

Umsatz  
Unterern

stellung des Gleichbleibens des Grundumsatzes vor dem Kriege ausgeführt hatten, und die sie während des Krieges in der Zeit der Unterernährung fortsetzten, die Umsatzverhältnisse bei reichlicher Ernährung und bei lang dauernder Unterernährung miteinander zu vergleichen.

Zuntz		O <sub>2</sub> p Min	O <sub>2</sub> p kg	g Cal p kg u. Min	Cal p qm in 24 Std
1888	65.7 kg	236.0	3.58	17.31	804
1903	67.6 kg	228.0	3.37	16.44	773
1910	68.5 kg	234.9	3.43	16.81	792
1916	60.5 kg	197.6	3.26	15.65	709
1917	59.4 kg	198.5	3.35	15.89	722

Ähnliche Verhältnisse zeigt die Versuchsreihe bei Lowy. Wir sehen einen Gewichtssturz im Jahr 1916 und gleichlaufend ein Zurückgehen des O<sub>2</sub>-Ver

der Kriegshungersnot tatsächlich allmählich mit 13—1500 Cal ins Gleichgewicht setzten, so sagt dies nur, daß unser Körper, da er an Vorratsstoffen und lebendigem

Protoplasma bereits erheblich abgenommen hatte zur Aufrechterhaltung seines früheren Betriebes nicht mehr die früheren Mengen Brennmaterial benötigt. Vielleicht kommt noch hinzu, daß durch die stark verringerte Nahrungsaufnahme auch die Höhe der spezifisch dynamischen Wirkung einzelner Nährstoffe eine

gerulenen Gewichtssturzes mit der geringen Calorienzufuhr ins Gleichgewicht setzen können. Widerstandskraft und körperliche Leistungsfähigkeit litten gewaltig und leiden noch heute. Eine Maschine kann eben nur dann richtig laufen, wenn das Brennmaterial nicht auf den Mindestbedarf eingestellt ist.

Bei schweren Krankheitszuständen sehen wir sehr oft, daß eine ausreichende Nahrungsaufnahme verweigert wird. Es wird gerade wie bei der Unterernährung körpereigene Substanz eingeschmolzen, bis der Kranke seinen Körperbestand derart reduziert hat, daß auch die geringere Nahrungsaufnahme genügt, um die Organtätigkeit aufrechtzuerhalten. Einschlagige Beobachtungen sind von Fr. Müller<sup>6</sup> und Klemperer<sup>76</sup> gemacht worden. Eindeutige Respirationsversuche wurden erst von Svenson<sup>77</sup> bei Infektionskranken, von Rolly<sup>78</sup> und Grafe<sup>79</sup> ausgeführt. Auch bei unterernährten Diabetikern sind Respirationsversuche von Allen und Du Bois<sup>80</sup> angestellt worden.

Ist die Krankheit (hauptsächlich bei Infektionskrankheiten) überwunden, so kommt der Kranke infolge einer gesteigerten EBlut rasch auf sein früheres Gewicht und die damit verbundene Höhe des Grundumsatzes zurück. Die Zellen, welche in der Periode der Unterernährung an Protoplasma d. h. an Organeisweiß eingebüßt haben, frischen ihren Bestand wieder auf, ebenso werden die Vorratsstoffe Glucogen und Fett wieder aufgefüllt. So sehen wir in der Rekonvaleszenz eine gesteigerte Calorienzufuhr, die aber nicht dynamisch in den Kraftwechsel eintritt, sondern zur Wiederherstellung des alten Körperbestandes vor der Krankheit verwendet wird. Die Minderung des Sauerstoffverbrauchs bei Unterernährung auf die Oberflächeneinheit bezogen, weist zwar bei allen diesen Untersuchungen keine eindeutige Gesetzmäßigkeit auf, jedoch sieht man fast durchwegs ein Heruntergehen des Sauerstoffverbrauchs entsprechend dem weichenden Körpergewicht. Merkwürdig allerdings und besonders

vertretene Ansicht, daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Umsatzminderung

und Eiweißschmelzung besteht, nicht aufrechterhalten werden (Morgulis<sup>41</sup>) Benedict<sup>42</sup> und seine Mitarbeiter glauben, daß das Zurückgehen der Sauerstoffzehrung auf Konzentrationsänderungen in der Gewebsflussigkeit, und zwar auf ein Sinken aller Konzentrationsänderungen speziell des Eiweißes zurückzuführen sei. Jansen<sup>43</sup> hat zwar bei Odemkranken derartige Konzentrationsänderungen beobachtet (Hypalbuminose, Hypoglycämie, Hypocalcämie), jedoch wendet Grafe<sup>44</sup> mit Recht ein, daß eine derartige Konzentrationsänderung gerade bei diesen Kranken durch eine Hydrämie hervorgerufen werden kann. Es ist weder der Beweis erbracht, daß bei Unterernährung eine Konzentrationsänderung aller Stoffe in den Gewebsflussigkeiten stattfindet, noch daß eine Konzentrationsänderung gelöster Stoffe in den Säften die Sauerstoffzehrung im positiven oder negativen Sinne direkt zu beeinflussen imstande ist.

Es wäre zu untersuchen, inwieweit ein Zusammenhang des verminderten Sauerstoffverbrauches bei sinkendem Körpergewicht mit einer veränderten spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung besteht, ferner inwieweit diese Erscheinung durch veränderte Funktion endokriner Organe (Schilddrüse, Hypophyse, Geschlechtsdrüse) durch lang dauernde Unterernährung verursacht und dadurch die veränderte Stoffwechsellaage hervorgerufen wurde.

Wir haben hier sicherlich das Spiegelbild derjenigen Vorgänge vor uns, die wir weiter unten bei der dauernden Überernährung finden. Daß bei dauernder Unterernährung hervorgerufen imstande sind, sehen wir an der tumliche Verschiedenheiten hervorgerufen imstande sind, sehen wir an der wichtigen von verschiedenen Autoren (Rubner und Heubner<sup>45</sup>, Schloßmann<sup>46</sup>, Benedict und Talbot<sup>47</sup>, Howland<sup>48</sup>) gefundenen Tatsache, daß die Umsatzänderungen bei unterernährten Säuglingen und bei wachsenden Kindern (Blunt, Nelson und Oleson<sup>49</sup>) entgegengesetzt den Erscheinungen beim Erwachsenen sind. Beim unterernährten Kind eine Steigerung der Sauerstoffverbrauches, beim unterernährten Erwachsenen Heruntergehen des Umsatzes. Gerade die von den letzten Autoren gemachten Beobachtungen der Umsatzsteigerung bei unterernährten Kindern bis zu 40% sind so groß, daß sie nicht innerhalb der Fehlergrenze der Methodik fallen. Diese Erscheinung endokrinen Funktionen ihre Erklärung finden.

Die Beobachtung, daß mit weichendem Körpergewicht die  $O_2$  Zehrung bei Erwachsenen zurückgeht, dürfte bei der Mehrzahl der Individuen zu Recht bestehen. Die Erklärung dieser Erscheinung ist, wie aus diesen Ausführungen erhellt, noch durchaus hypothetisch, doch wird man nicht fehlgehen, neben dem Zurückgehen an lebendiger Körpersubstanz auch endokrine Momente für das Heruntergehen des Grundumsatzes bei Unterernährung heranzuziehen.

Bisher haben wir das Verhalten des Organismus bei calorisch unterwertiger Nahrung im Hinblick auf das Verhalten des energetischen Stoffhaushaltes betrachtet. Es wäre nunmehr zu erörtern, inwieweit die Minderung einzelner Nährstoffe (Eiweiß, Kohlenhydrat, Fett, evtl. auch Mineralstoffe, Vitamine) unter den Bedarf des Organismus einwirken, d. h. inwieweit eine partielle Unterernährung den Gesamtumsatz beeinträchtigt. Da aber eine partielle Unterernährung im wesentlichen nur stofflich gewertet werden kann und auf die energetischen Verhältnisse keine Einwirkung ausübt, soll die Besprechung der energetischen Unterernährung in den einschlägigen Kapiteln der stofflichen Bewertung des Eiweißes, der Kohlenhydrate und Fette abgehandelt werden. Was geschieht nun, wenn wir mit der Nahrungszufuhr die Calorienzahl der Erhaltungskost sehr stark überschreiten? In der ersten Epoche der Stoffwechselbetrachtungen hat man angenommen, daß der Energieverbrauch gleichmäßig

Einfluss der  
Überernährung  
auf den  
Grundumsatz

mit der vermehrten Nahrungszufuhr in die Höhe schnellte, daß trotz steigender

„Aber die Zelle selbst durch Nahrungsüberschuß, erhöhte Zufuhr kann die Zelle nicht zu vermehrtem Umsatz zwingen.“ Bei Nahrungsüberschuß wird der ganze Überschuß (abzüglich einer kleinen Quote für die Verdauungsarbeit) als Vorrat, in der Hauptsache als Fett aufgespeichert. Pflügers Auffassung blieb nicht unwidersprochen. Zuvorderst konnte Rubner zeigen, daß bei überreicher Nahrungszufuhr Wärmeproduktion und Energieumsatz ansteigen. Merkwürdiger-

Kohlenhydraten bis 6%, während er bei Eiweißnahrung um 20—40% in die Höhe geht (spezifisch-dynamische Wirkung).

Wie dem auch sei, jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, daß Eiweißnahrung zu einer erhöhten Wärmeproduktion führt. Die erhöhte Wärmeproduktion äußert sich zugleich in einer Erregung der Atmung, des Herzens und des Nervensystems.

Rubner<sup>7</sup> nennt diese Erscheinung *spezifisch dynamische Wirkung*. Auf Anregung seines Lehrers Voit<sup>89</sup> bekaempft Rubner die Theorie der Luxuskonsumption von Frerichs und C. G. Lehmann<sup>90</sup> u. a. Diese Autoren verstanden unter Luxuskonsumption

damals, daß die Muskeltätigkeit (Liebig<sup>91</sup>), welches über

auch die Voraussetzung, daß im Muskel Eiweiß verbrennt, falsch ist, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß überschüssige Eiweißnahrung die Verbrennung außerordentlich steigert. Was ist es anders als Luxuskonsumption, wenn ein Nährstoff eine Steigerung der Verbrennungsprozesse auslost, die über seinen Brennwert hinausgeht. Rubner kommt in Verlegenheit, wenn er den Begriff spezifisch dynamische Wirkung als eine konstante Zahl angeben will. Denn erstens ist die spezifisch dynamische Wirkung eines Nährstoffs individuell (Ernährungszustand, endokrine Momente) sowohl hinsichtlich der Dauer als auch der Höhe der Wirkung verschieden, zweitens hängt die spezifisch dynamische Wirkung von der Menge der Nahrung ab, und drittens steigt die spezifisch dynamische Wirkung außer immer mehr an, je länger der betreffende Organismus überernährt wird. Rubner<sup>7</sup>

während einer vierwöchentlichen Überernährung in die Höhe gingen und der Grundsatz bei diesem Hunde noch 30—50 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erhöht blieb. Ähnliche Befunde beim Menschen von Grafe und Koch<sup>92</sup> sprechen in gleichem Sinne. Diese Wirkung überreicher Nahrungszufuhr nennt Grafe *Luxuskonsumption*, sie dürfte identisch sein mit dem, was Rubner als sekundär spezifisch dynamische Wirkung bezeichnet. Demnach wäre Luxuskonsumption und sekundär spezifisch dynamische Wirkung das gleiche. Nachdem die sekundär spezifisch dynamische Wirkung nicht prinzipiell, sondern nur graduell von der primär spezifisch dynamischen Wirkung sich unterscheidet, dürfte verständlich werden, daß die alte Bezeichnung „Luxuskonsumption“ begrifflich mit spezifisch dynamischer Wirkung nicht prinzipiell verschieden ist.

# Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Wir sehen aus den Versuchen Grafe und seiner Mitarbeiter daß bei einer Überernährung nicht nur entsprechend des Bedarfs verbrannt wird sondern daß durch die Nährstoffe selbst insbesondere durch das Eiweiß die Brenn vorgänge in ihrer Gesamtheit in die Höhe getrieben werden und so eine gewisse Selbststeuerung d. h. ein Selbstschutz des Organismus gegen übermäßigen Ansatz zustande kommt. Wie wir diesen Vorgang benennen ob sekundär spezifisch dynamische Wirkung oder Luxus consumption ist für die Tatsache gleichgültig. Von weit größerem Interesse ist welcher Regulationsorgan die Stoffwechselsteigerung durch die Nahrung auslöst und wodurch die individuelle Schwankungen bedingt sind. Hier liegt ein Teil des Problems der Fettleibigkeit. Es ist eine bekannte Tatsache daß Personen mit gleicher Lebensweise und gleicher Nahrungszufuhr in ihrem Körpergewicht d. h. in ihrem Fettsatz erheblich differieren und daß die gleiche Person sich bei gleichem Gewicht halt. Die ersten Versuche dieser Art sind von Neumann<sup>44</sup> an sich selbst ausgeführt worden. Neumann behielt während längerer Zeit bei drei verschiedenen Kostmaßen die zwischen 2000 und 2800 Cal schwankten das gleiche Körpergewicht, freilich weichen diese Calorienmengen wie Magnus Levy<sup>45</sup> sagte nur ca 16% vom Mittelwert ab jedoch ist durch diesen einfachen Versuch gezeigt daß ein Individuum sich mit verschiedenen großen Nahrungsmengen längere Zeit un Gewichtsgleichgewicht halten kann. Eindeutiger noch als die Versuche von Neumann ist der bereits zitierte Versuch von Grafe<sup>46</sup> an einem über ernährten Hunde und die in seinem Buche angeführten Versuche an über ernährten Menschen<sup>47</sup>. Die Einwände Benedicts<sup>48</sup> gegen die Versuche Grafe halte ich nicht für stichhaltig da tatsächlich eine gewaltige Überernährung stattfand.

Was wissen wir über den Mechanismus durch welchen die Oxydationssteigerung bei Überernährung ausgelöst wird? Die hier in Frage kommenden Hypothesen haben wir bereits bei der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung diskutiert. Wir haben dort bereits gesehen daß beim Gesunden individuelle Schwankungen hinsichtlich der Höhe und der Zeitdauer der spezifisch dynamischen Wirkung anzunehmen sind. Das gleiche was für die spezifisch dynamische Wirkung bei der noch stärkeren Maße bei einer Calorienzufuhr die das Ernährungsmaß weit überschreitet in der Sekundär spezifisch dynamischen Wirkung gilt tritt in noch stärkerem Maße bei einer Calorienzufuhr die das Ernährungsmaß weit überschreitet in der Sekundär spezifisch dynamischen Wirkung. Wir konnten zeigen daß die Fähigkeit zur Sekundär spezifisch dynamischen Wirkung d. h. zur Luxus consumption an das Vorhandensein und die Funktion der Schilddrüse geknüpft ist. Ein Hund ohne Schilddrüse verliert die Fähigkeit zur Luxus consumption er setzt im Gegensatz zu den Hunden mit normaler Schilddrüse den Nahrungsüberschuß als Fett an. Der Einfluß der Ovarien auf die Luxus consumption konnte nach dem Versuch Grafe nicht eindeutig erwiesen werden. Nach den Untersuchungen von P. Plantier an fettsuchtigen Menschen scheint die Hypophyse einen Zusammenhang mit der spezifisch dynamischen Wirkung der Nährstoffe zu haben. erwiesen ist jedenfalls ein Zusammenhang der spezifisch dynamischen Wirkung und besonders der sekundär spezifisch dynamischen Wirkung nur durch die Untersuchungen Grafe<sup>49</sup> mit der Schilddrüse. Jedoch wird man nicht fehlgehen mit der Annahme daß der Selbstschutz des Organismus gegen Überernährung besitzt an die Funktionsbreite der Schilddrüse. Jedoch wird man nicht fehlgehen mit der Annahme daß der Selbstschutz des Organismus gegen Überernährung besitzt an die Funktionsbreite der Schilddrüse. Jedoch wird man nicht fehlgehen mit der Annahme daß der Selbstschutz des Organismus gegen Überernährung besitzt an die Funktionsbreite der Schilddrüse. Jedoch wird man nicht fehlgehen mit der Annahme daß der Selbstschutz des Organismus gegen Überernährung besitzt an die Funktionsbreite der Schilddrüse.

wechseluntersuchungen eine eindeutige zahlenmäßige Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Funktion zu finden

Die Ansicht Pflugers, daß ein Nahrungsüberschuß als Fett zum Ansatz gelangt und daß die Zelle durch einen Nahrungsüberschuß nicht zu vermehrtem Umsatz gezwungen werden kann, ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht mehr voll aufrechtzuerhalten. Die zelluläre Betrachtungsweise ist einer mehr humoralen Anschauungsweise gewichen. Die Zelle dürfte sich erhöhten und verminderten Oxydationsprozessen anpassen können, je nachdem ihr Impulse

vorliegen, die von der jeweils vorhandenen Funktionsbreite der endokrinen Korrelationen Schilddrüse, Geschlechtsdrüse, Hypophyse abhängig sind

der  
innen  
auf den  
atz

Bei der Besprechung der individuellen Verschiedenheiten der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung und besonders der Luxuskonsumption haben wir diese Erscheinung durch eine verschiedene Funktion endokriner Organe (Schilddrüse, Hypophyse) auf Grund der Untersuchungen von Grafe<sup>97</sup> und R. Plaut<sup>117</sup> zu erklären versucht. Wir haben auch bereits bei der Besprechung derjenigen Faktoren, die auf den Ruh Nuchternwert, d. h. auf das Niveau der Oxydationsvorgänge im Organismus einwirken, als einen der Faktoren endo

in ihrer Beziehung zum Grundumsatz erst aus den klinischen Krankheitsbildern erschlossen wurde. Fr. Müller<sup>98</sup> war der erste, der aus rein zahlenmäßigem Vergleich der zugeführten Nahrung und des Körpergewichtes bei der Basedowschen Krankheit (Hyperfunktion der Schilddrüse) erkannte, daß die Zersetzungs-  
vorgänge gesteigert sind

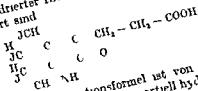
rusen  
ktion

Magnus Levy<sup>99</sup> konnte kurze Zeit darauf durch Respirationsversuche die Richtigkeit dieser Beobachtung begründen. In der Folgezeit wurde diese Tatsache, daß bei Basedow, bzw. Hyperthyreosen der Grundumsatz um ein Vielfaches erhöht ist, von einer Unzahl von Autoren bestätigt (Literatur bei E. Grafe: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels). Es wurden Grundumsatzsteigerungen von 100% und mehr gefunden. Das grundlegend Wichtige dieser Feststellungen ist, daß unabhängig von jeder Nahrungszufuhr das Niveau des Grundumsatzes beim Basedow dauernd erhöht ist und auch im Hunger erhöht bleibt. Die Frage, ob bei diesen Zersetzungs Vorgängen das Eiweiß eine besondere Rolle spielt und eine übermäßige Eiweißverbrennung stattfindet, ist zu verneinen. Neuere Untersuchungen von Lauter<sup>100</sup> und von E. Krauss<sup>101</sup> konnten nachweisen, daß das Eiweiß nur, soweit es den gesteigerten energetischen Bedürfnissen entspricht, in die gesteigerten Brennp Prozesse einbezogen wird. E. Krauss<sup>101</sup> hielt hyperthyreotische Patientinnen bei überreicher Calorienzufuhr an Fett und Kohlenhydraten im Stickstoffminimum und konnte beweisen, daß unter diesen Versuchsbedingungen der minimale N Bedarf beim Basedow Kranken, sofern nur die Brennbedürfnisse durch Fett und Kohlenhydrate abgedeckt wurden, nicht erhöht ist. Die gleiche Erscheinung der Erhöhung des Ruh Nuchternwertes wie bei der Hyperthyreose können wir durch längere Darreichung von Schilddrüsenpräparaten erzielen (Wendelstadt und Leichtenstern<sup>102</sup>, Ewald<sup>103</sup>, Putman<sup>104</sup>, Yorke Davies<sup>105</sup>). Über die Wirksamkeit von Schilddrüsenpräparaten bei Gesunden ist zu sagen, daß die Erhöhung des Grundumsatzes erst mehrere Tage nach

# Physiologie des Gesamtstoffwechsels

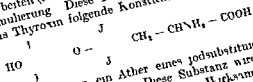
Beginn der Darreichung in Erscheinung tritt und hinsichtlich der Höhe der Steigerung individuell außerordentlich variiert es scheint daß der Erfolg der Stoffwechselsteigerung von dem Zustand der Schilddrüse der behandelten Person abhängig ist Je weniger Eigenproduktion desto sinnvoller ist die Wirkung des zugeführten Präparates Dieser Satz entspricht einer vielfältigen klinischen Erfahrung er muß aber eine Einschränkung erfahren indem gerade diejenigen Personen welche einen Grundumsatz zeigen der noch an der oberen Grenze der Norm ist durch kleine Gaben Thyreoidin eine dauernde Umsatz-erhöhung erfahren können ohne daß nach Absetzen des Präparates auf lange Zeit eine Umsatzminderung zur Norm wieder eintritt (Thyreoidin Basedow)

In neuerer Zeit konnte von F. C. Kendall<sup>108</sup> eine die Stoffwechselsteigerung bedingende Substanz isoliert und in kristallisiertem Zustande analysiert werden F. zeigte sich daß diese Substanz jodhaltig ist und einen zyklischen Aufbau hat Der Ring welcher dem Thyroxin so heißt Kendall diese Substanz zugrunde liegt ist ein partiell hydrierter Indering in welchem in dem hydrierten Benzol 3 Jodatome substituiert sind



Diese Kendallische Konstitutionsformel ist von Anfang an angezweifelt worden Die Substitution von Jod in einen partiell hydrierten Benzolring wurde eine starke Zerstückeltheit postulieren während der von Kendall gefundene Körper nach seinen Angaben durchaus beständig und haltbar ist Das in Amerika im Handel befindliche Präparat Thyroxin Squibb war anfänglich wie wir in eigenen Versuchen<sup>109</sup> zeigen konnten nicht wirksam Das jetzt von der Firma Squibb hergestellte Thyroxin welches auf synthetischem Wege gewonnen ist hat in den üblichen Mengen (1—4 mg pro dosi) eine stoffwechselsteigernde Wirkung die am dritten bis vierten Tage nach der Darreichung sichtbar wird (Loehr<sup>109</sup> und eigene Versuche)

Im Gegensatz zu Kendall<sup>108</sup> geben in neuerer Zeit Harington und Barger<sup>110</sup> auf Grund ihrer Arbeiten (s. S. 301) der wirksamen Substanz der Schilddrüse eine ganz andere Formulierung Diese Forscher nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen für das Thyroxin folgende Konstitution an



Demnach wäre das Thyroxin ein Ather eines jodsubstituierten Tyrosins mit einem jodsubstituierten Hydrochinon Diese Substanz wird von Hoffmann La Roche in den Handel gebracht und ihre Wirksamkeit in Dosen von 1—2 mg entspricht 0.1 g Schilddrüsensubstanz (Merk)

Kendall äußerte die Hypothese daß eine dem Thyroxin ähnlich konstituierte Substanz die auf den Grundumsatz unwirksam ist in der Schilddrüse vorkomme F. ist schon vor angehaften Kolloid eine Substanz vorgebildet ist die daß in der Schilddrüse (im angehaften Kolloid) eine Substanz vorgebildet ist die noch keine Stoffwechselwirkung habe und erst beim Übergang in die Eigenschaft den Grundumsatz zu erhöhen erlange Man suchte auf diese Weise die merkwürdige Tatsache zu erklären daß Jodgaben eine Erscheinung bei den mit Jod behandelten Patienten auslösen können die wir als Hyperthyreose kennengelernt haben (Steigerung des Grundumsatzes Schweiß Tremor) Diese



Erscheinungen bleiben noch Monate lang bestehen nachdem bereits die Jodmedikation beendet ist.

deckung hat in diesem Punkte noch keine eindeutige Aufklärung gegeben. Als feststehend kann man bisher nur sagen, daß Schilddrüsensubstanz und auch das kristallisierte Thyroxin Stoffwechselsteigerungen beim Gesunden und Kranken verursachen, daß aber durch Jod selbst eine Stoffwechselsteigerung in der Regel nicht ausgelöst wird. Die Stoffwechselsteigerung, die wir bei Jodmedikation bei manchen Individuen sehen, überdauert die Jodmedikation und wird jeden falls nicht durch das Jod selbst, sondern durch einen Mechanismus, der durch das Jod in Gang gesetzt wird, hervorgerufen.

Schilddrüsen  
Hypofunktion

Im Gegensatz zur Überfunktion der Schilddrüse mit der sie begleitenden Stoffwechselsteigerung finden wir bei angeborenem Fehlen dieses Organs oder bei vollständiger Entfernung der Schilddrüse (wobei die Epithelkörperchen zu belassen sind) abnorm tiefen Grundumsatz. Das klinische Bild, welches bei angeborenem Fehlen oder bei angeborener Mißbildung der Schilddrüse zustande kommt, ist neben der Grundumsatzminderung durch Störungen des Wasserhaushaltes (Myxödem) und durch psychische Störungen (Kretinismus) charakterisiert. Es ist nicht nötig, daß alle drei Symptome gleichzeitig vorhanden sind, so wurden z. B. von Herthoge<sup>110</sup> Kranke beschrieben, bei denen Stoffwechselerniedrigung ohne Kretinismus und Myxödem beobachtet wurde. Die ersten

gefunden. Der Grundumsatz bei diesen Individuen ist dauernd erniedrigt. Besonders bemerkenswert ist, daß die stärksten Minderungen der Sauerstoffzehrung bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse gefunden wurden, während bei operativer Entfernung der Schilddrüse keine so tiefen Zahlen des Grundumsatzes festgestellt werden konnten. Die Beteiligung der einzelnen Nährstoffe an dem verminderten Grundumsatz scheint nicht anders wie in der Norm zu sein. Versuche, ob das Eiweißminimum bei Myxödematosen erniedrigt ist, liegen nicht vor, jedoch scheinen die Versuche von v. Bergmann<sup>111</sup> darauf hinzudeuten, daß ein verminderter Stickstoffbedarf vorliegt, es ist aber wie gesagt noch kein eindeutiger Versuch im Minimum gemacht worden. Die bei Myxödematosen beobachtete erhöhte Toleranz für Traubenzucker (Hirsch<sup>112</sup>, Knopfmacher<sup>113</sup>, Forschbach und Severin<sup>114</sup>) ist nicht gleichsinnig mit der Grundumsatzsenkung zu deuten, sondern hat wie die herabgesetzte Zuckertoleranz bei der Hyperthyreose ihre Ursache in der Störung eines durch die Schilddrüsenfunktion beeinflussten Regulationsmechanismus eines anderen inkretorischen Organes.

Über den Mechanismus, durch welchen die Niveausteigerung und Niveausenkung des Grundumsatzes durch das Schilddrüseninkret zustande kommt, wissen wir sehr wenig. Es ist wenig wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons in der Peripherie, d. h. in der Zelle selbst gelegen ist. Das Erfolgsorgan für das Inkret dürfte vielmehr im Zentralnervensystem zu suchen sein. Hier sind es wohl die vegetativen Zentralorgane im Streifenhügel, im Zwischenhirn und in der Medulla oblongata (dorsaler Vagus Kern), denen regulatorische Funktionen zukommen. Inwieweit die peripheren Nerven selbst durch ein Hormon beeinflusst werden können, ist noch durchaus ungeklärt. Die letztere

# Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Annahme ist besonders mißlich da sie zu einem *circulus vitiosus* führen würde, denn auf der einen Seite nimmt man an daß die Inkretproduktion vom vegetativen Nervensystem aus reguliert wird auf der anderen Seite mußte dann das Inkret selbst wieder auf die peripher vegetativen Nerven regulatorisch einwirken Es gibt zweifellos Hormone deren peripherer Angriffspunkt sicher gestellt ist (Adrenalin) Für das Schilddrüseninkret ist eine solche Annahme noch durchaus unbewiesen

Während es heute wohl als gesicherte Tatsache gelten kann daß die Schilddrüse auf das Niveau des Grundumsatzes regulatorisch einwirken kann daß die Schilddrüse die Beziehungen anderer inkretorischer Organe zum Grundumsatz noch relativ wenig Hier ist es wieder die klinische Pathologie die uns einen Fingerzeig geben hat Man hat gesehen daß bei anatomischen Veränderungen (Geschwülste entzündliche Veränderungen und Blutungen) der Hypophyse abnormer Fettansatz und auch das Gegenteil Abmagerungen mit Kachexie zustande kommen Der Einfluß der Hypophyse auf den Grundumsatz wurde zuerst im Tierversperiment an Tieren denen Teile der Hypophyse entfernt waren studiert Tierversperimente Studien an der Hypophyse sind ganz besonders kompliziert und mit größter Reserve zu bewerten Auf ein ganz kleines Organ sind hier Zellkomplexe zu sammengedrängt die verschiedene Inkrete zu produzieren scheinen Rein anatomisch unterscheidet man an der kleinen Drüse vier morphologisch verschiedene Teile Vorder und Hinterlappen eine kleine Pars intermedia und einen Hypophysenstiel (s S 705) Es ist deshalb durchaus einleuchtend daß bei der für den Chirurgen sehr schwer zugänglichen Lage des Organs eine operative Abtrennung der einzelnen anatomisch und sekretorisch verschiedenen Teile sehr schwierig wenn nicht überhaupt unmöglich ist Die ersten operativen Versuche mit Beobachtung des Gaswechsels stammen von Narbut<sup>116</sup> weitere Untersuchungen unter ähnlichen experimentellen Bedingungen wurden von Cushing<sup>117</sup> Aschner<sup>118</sup> und Porges<sup>119</sup> ausgeführt Bei diesen Versuchen wurde durchwegs ein Sinken des respiratorischen Stoffwechsels beobachtet Obwohl Aschner und Porges annehmen daß sie nur den Vorderlappen entfernt haben trat neben der Senkung des Wachstums und der Zunahme des Fettansatzes eine Störung des Wachstums und der Zunahme der Vorderlappens atrophisch gefunden werden Klinische Beobachtungen von R Plant<sup>120</sup> bei Kranken mit hypophysärer Kachexie die eine Senkung des Grundumsatzes zeigten scheinen nicht endgültig beweisend da gerade bei dieser Erkrankung wohl primär die Hypophyse aber sekundär alle endokrinen Organe (auch Thyroidea) atrophisch gefunden werden Klinische Beobachtungen hinsichtlich des Grundumsatzes bei anatomischer Veränderung des Vorderlappens (Akromegalie Hochwuchs Zwergwuchs) liegen nur spärlich vor Während Salomon<sup>121</sup> Magnus<sup>122</sup> von anderen Autoren (Bernstein und Falt<sup>123</sup>) nicht bestätigt werden Als das wichtigste Moment zur Beurteilung der Beziehungen der Hypophyse zum Grundumsatz von allen Forschern allen Kranken die gleichlaufend mit anatomischen Veränderungen der Hypophyse einen abnormen Fettansatz zeigen der Grundumsatz etwas zu hoch (Junghanel<sup>124</sup> Snell<sup>125</sup> Ford und Rowntree<sup>126</sup>) als normal befunden wurde Hatte die Hypophyse mit der Regulation der Höhe des Grundumsatzes etwas zu tun so mußte gerade bei diesen Kranken in Frage kommen daß gleichlaufend Beurteilung hypophysärer Fettleibiger wird dadurch erschwert daß gleichlaufend

Hypophyse

mit der hypophysären Störung eine Veränderung an den Geschlechtsdrüsen einsetzt, so daß es manchmal schwer festzustellen ist, welches der beiden un-

gewöhnlich auslösende Nomen-

klatur bei diesen Krank-

heiten noch die Keimdrüse mit

der Einstellung des Niveaus der Brennsorgane etwas Wesentliches zu tun hat

Die Versuche, mit Darreichung von Hypophysenpräparaten, eine Einwirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel zu erzielen, fielen ganz verschieden aus

Diese Verschiedenheit der Resultate ist fürs erste schon dadurch bedingt, daß

die Präparate durchaus verschieden

sind und in verschiedener Weise

Extrakte durch Extraktion der

gesamten Drüse gewonnen. Fernerhin ist bei der Darstellung von Extrakten

auch unberücksichtigt geblieben, ob die Drüse von einem männlichen oder weib-

lichen Tier stammt.

Die Versuche, die verschiedenen wirksamen Substanzen aus der Hypo-

physe kristallisiert darzustellen, haben noch weniger zum Ziele geführt. Aus

dem Vorderlappen wurde von Robertson<sup>124</sup> eine lipode, stickstoff- und phos-

phorhaltige Substanz dargestellt, die er Tethin nennt, aus dem Hinterlappen

wurden von Abel<sup>127</sup> und seinen Mitarbeitern histaminähnliche Körper erhalten.

Mit keiner dieser Substanzen wurde eine eindeutige Wirkung auf den Stoffwechsel

erzielt. Auch die mit komplexen Organextrakten erhaltenen Wirkungen auf den

respiratorischen Stoffwechsel sind durchaus nicht eindeutig (Bernstein und

Falta<sup>128</sup>, Kestner<sup>129</sup>). Vergleicht man diese diffusen Angaben über die Ein-

wirkung der Hypophysenextrakte mit den Ergebnissen der Versuche von

Robertson<sup>124</sup> und Abel<sup>127</sup>, so ist es durchaus

schwierig, nach den Ergebnissen der

Untersuchungen zu urteilen.

Wenngleich aus diesen Befunden hervorgeht, daß das Niveau des Grund-

umsatzes durch ein Hypophysenhormon nicht beeinflusst wird, so erscheint es

noch eine durchaus offene Frage, ob das Hypophysenhormon nicht etwa mit

der spezifisch dynamischen Wirkung zusammenhängt.

etwas zu tun hat (siehe

Den ersten Hinweis auf

den Zusammenhang zwischen

den Untersuchungen von R. Plant<sup>130</sup>.

gegenüber der Norm um die Hälfte und auch noch mehr erniedrigt. Obgleich

diese Untersuchungen vielfachen Widerspruch erfahren haben, erscheinen sie

doch sehr bemerkenswert. Es wäre durchaus möglich, daß die spezifisch-dyna-

mische Wirkung der Hypophysenextrakte

von der Steigerung des Grundumsatzes

abhängig ist.

Die Hypophysenextrakte wirken. Ein

zweiter Versuch, die Wirkung der Hypophysenextrakte auf

den Grundumsatz zu untersuchen, wurde von

den Untersuchungen von R. Plant<sup>130</sup> durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden

schlecht mit den Ergebnissen der Untersuchungen von

# Physiologie des Gesamtstoffwechsels

bezwweifelt werden. Inwieweit diese Korrelation auch den Stoffwechsel und speziell die Verbrennungsvorgänge betrifft kann nur aus dem häufigen Parallelgehen beider Erscheinungen erschlossen aber nicht bewiesen werden.

Es ist nicht verwunderlich daß bei den durchaus nicht eindeutigen Resultaten die man mit der Einwirkung von Hypophysenextrakten auf den Grundumsatz und auf die Oxydationsprozesse erzielte, man an der Einwirkung der Hypophyse auf die Nahrungsverwertung zweifelte. Es waren vor allen Dingen <sup>130</sup> Aschner<sup>131</sup> Dresel<sup>132</sup> und Lewy<sup>133</sup> und Leschke<sup>134</sup> welche die Bedeutung der Hypophyse als sekretorisches Organ in Frage zogen und die ganzen Erscheinungen welche in den klinischen Zustandsbildern bei Hypophysenveränderungen augenfallig wurden auf die der Hypophyse benachbarten Zentren im Zwischenhirn bezogen. Wenngleich zugegeben werden muß daß bei sehr vielen anatomischen Veränderungen der Hypophyse eine Fernwirkung durch Druck auf diese Zentren ausgeübt werden kann so dürfte doch heute als erwiesen gelten daß die Hypophyse selbst die ihr Vorder und Mittellappen mit Stoffwechselprozessen hormonal verbunden ist. Andererseits ist es auch durchaus richtig daß Veränderungen der vegetativen Zentren der Stammganglien und des Zwischenhirns die gleichen klinischen Symptome auszulösen imstande sind die wir bei Erkrankungen der Hypophyse feststellen können. Dis vegetativen Zentren sind eben wie wir bereits bei der Schilddrüse gesehen haben mit großer Wahrscheinlichkeit als die Erfolgsorgane der hormonalen Regulation anzusehen. Ihre anatomische Entartung kann die gleiche Wirkung der Geschlechtsdrüsen auf den Grundumsatz haben wie die hormonale Einwirkung eben so wie bei der Hypophyse nicht ein leutiger Unterschied in der Literatur ebenso wie bei der Hypophyse nicht ein leutiger Unterschied in den Angaben (Loewy und Richter<sup>135</sup> Paechner<sup>136</sup> Murlin und Baile<sup>137</sup> Eckstein und Grafe<sup>138</sup>) eine Senkung des Grundumsatzes nach erfolgter Kastration feststellten sahen andere Forscher (Luthje<sup>139</sup> Klein<sup>140</sup> Bertsch<sup>141</sup>) keine Veränderung ein Sinken des Grundumsatzes registrieren konnten sichern die nach Kastration ein Sinken des Grundumsatzes registrieren konnten war der Ausschlag relativ niedrig (10—20%) so daß diese Zahlen fast noch inner halb der normalen Breite des Grundumsatzes liegen. Wenn überhaupt so übt das Keimdrüsenhormon auf das Niveau des Grundumsatzes nur einen geringen Einfluß aus. Was die Versuche mit therapeutischer Darreichung von Substitutionspräparaten der Keimdrüse erkennen. Beim Normalen ist überhaupt keine Wirkung beim kastrierten nur ein ganz geringer Ausschlag des Grundumsatzes nach oben durch Substitutionspräparate zu erzielen. In gleicher Weise wie bei der Hypophyse haben wir uns die Frage vorzulegen ob der Einfluß der Geschlechtsdrüse auf die Stoffwechselvorgänge nicht mit der Verwertung der Nahrung zusammenhängt. Diese Frage ist bei den Keimdrüsen noch sinnvoller als bei der Hypophyse da man schon seit unendlichen Zeiten weiß daß Kastration fett macht und wohl auch das Gegenteil eine sexuelle Hyperfunktion recht häufig mit Magerkeit vergesellschaftet ist. Nicht mit Unrecht sagt der Landwirt daß ein guter Gockel nicht fett wird. Mist und Kastration sind für den Tierzüchter geläufige Zusammenhänge. Wenn aus solcher auffälliger Zusammenhang nicht durch eine Veränderung des Niveaus des Grundumsatzes bei Hyper oder bei Asexuellen sich ausdrückt so drängt sich auch hier die Frage auf ob diese Erscheinungen mit einer Veränderung in der Verwertung der Nährstoffe (speziell dynamische Wirkung) zu erklären ist? Diese Frage hat eine besondere Begründung noch darin daß hypophysäre Veränderungen mit fettansatz ohne Veränderung der Keimdrüse nicht beobachtet werden andererseits aber Veränderungen der Keimdrüse nicht mit einer sichtbaren Veränderung der Hypo

Geschlechtsdrüsen

physiologie einbergehen müssen um starken Fettansatz auszulösen (Klimakterium Kastration)

Die einzigen eindeutigen Versuche über den Einfluß der Kastration bei Überernährung stammen von Grafe (bereits bei der Luxuskonsumption besprochen S. 27). Kastriert man Hunde so erfahren die Hunde keinen erheblichen Fettansatz der Grundumsatz geht kaum in die Höhe. Beraubt man nun einen solchen Hund noch der Schilddrüse so kommt es zu einem riesigen Fettansatz und zwar scheint die Entfernung des Ovars bei Schilddrüsenexstirpation den Fettansatz noch zu steigern. Grafe zieht aus diesen Versuchen den Schluß daß die Schilddrüse zum Zustandekommen der Luxuskonsumption (sekundäre spezifisch dynamische Wirkung) unbedingt nötig ist und daß den Geschlechtsdrüsen bei dem Zustandekommen der Luxuskonsumption keine übertragende Bedeutung zukommt.

Zu diesen Versuchen ist eingewendet worden daß die Überernährung bei kastrierten Hunden nicht lange genug fortgesetzt wurde und daß die Entfernung der Schilddrüse an und für sich schon ein Heruntergehen des Niveaus des Grundumsatzes und dadurch einen Fettansatz bewirken kann. Durch diese Versuche ist aber der erste Hinweis gegeben daß Keimdrüse und Hypophyse nicht direkt einen Einfluß auf die Höhe des Niveaus des Grundumsatzes haben. Der Einfluß dieser Drüsen auf die Brennvorgänge dürfte indirekt über die Schilddrüse gehen. Es wäre möglich die Einwirkung von Hypophyse und Keimdrüse auf die Schilddrüse als Ursache für die verschiedene spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung anzusprechen.

Ist diese hypothetische Annahme berechtigt so hätte die Schilddrüse hinsichtlich der Brennvorgänge zweierlei höchst wichtige Funktionen zu erfüllen: 1. die Höhe des Niveaus des Grundumsatzes zu regulieren. Die Regulation des Inkretes, Wirkung der Nahrungsaufnahme usw.) hervorzurufen. Dieser Mechanismus konnte durch hormonale Reize die von der Hypophyse und den Keimdrüsen der Schilddrüse zusammen und nur eine temporäre, eine vorübergehende Steigerung der Inkretausschüttung der Schilddrüse bewirken ausgelöst werden. Die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung wurde ein Spezialfall der ersten Regulation sein und nicht in der Höhe des Niveaus des Ruheleistungswertes des Grundumsatzes sondern in der durch den Leistungszuwachs (sei die erste Leistungszuwachs durch Nahrungsaufnahme oder andere Momente hervorgerufen) bedingten temporären Hebung oder Senkung des Niveaus des Grundumsatzes zum Ausdruck kommen. Wir hätten also für den Ablauf der Oxydationsprozesse zwei Regulationssysteme von denen eines das für das Individuum konstante Niveau der Oxydationsprozesse d. h. die Höhe der Stoffwechselwärme im ruhenden und nüchternen Zustande reguliert (Schilddrüse) das andere die durch die Nahrung bedingte Niveauverschiebung sowohl hinsichtlich der Niveauerhöhung wie auch der zeitlichen Dauer dieser Erhöhung individuell verschieden beeinflußt (Hypophyse, Keimdrüse, Schilddrüse). Letzten Endes wäre es also nur ein Hormon welches die Oxydationsprozesse reguliert das Hormon der Schilddrüse. Die Sekretionsbreite dieses Hormons würde abhängen von der Funktionstüchtigkeit der Drüse selbst (Höhe des Grundumsatzes) und zweitens von Einwirkungen anderer endokriner Organe auf die Schilddrüse die eine temporäre Ausschüttung des Hormons verursachen und dadurch eine vorübergehende Steigerung der Oxydationsprozesse auslösen können (spezifisch dynamische Wirkung sekundäre spezifisch dynamische Wirkung Luxuskonsumption). Aus diesen Überlegungen

## Die Fettsucht

wurde sich für die Pathologie ergeben, daß wir Störungen der Umsatzprozesse zu erwarten hatten, die einerseits in einer primären Dysfunktion der Schilddrüse gelegen sind (thyreogene Magerkeit und Fettleibigkeit), andererseits durch eine Störung der Hypophyse und der Keimdrüsen ausgelöst werden können (hypophysäre und genitale Fettsucht und Magerkeit). Hier der Grundumsatz nach oben oder unten verändert, dort der Grundumsatz normal, aber die Auswertung der Nahrung gestört.

Bei einer normalen Korrelation Hypophyse, Keimdrüse zur Schilddrüse, fettung. Bei einer pathologischen Korrelation (zu wenig oder zuviel Inkret) der Hypophyse und der Keimdrüse zur Schilddrüse kann es zur Fettleibigkeit oder zur Magerkeit kommen.

## B. Die Fettsucht.

Nach den bisherigen Ausführungen über den Ablauf des Kraftwechsels kann es unter normalen und verschiedenen krankhaften Bedingungen zu Fett anhaufungen im menschlichen Organismus kommen. Da die Ursache der Fett anammlung keine einheitliche ist, kann man auch nicht von einer atologisch einheitlichen Erkrankung „Fettsucht“ sprechen. Eines scheint aber allen Fettsuchtkranken (mit Ausnahme der Fettgeschwulste) gemeinsam zu sein, daß die Fettanheftung aus energetischen abnormen Zustände kommt und nicht etwa durch Bildung eines besonderen abnormen Fettes oder durch eine Veränderung des Fettstoffwechsels bei dem etwa die Verwertung und der weitere Abbau des Fettes gestört wäre. Eine Abbaustörung des Fettes kennen wir nur bei zwei Zuständen, erstens im Kohlenhydratdiabetes, beim Diabetes mellitus, wenn nur in der Nahrung vorhanden ist, und zweitens, beim Diabetes mellitus, wenn nur ungenügende Zuckermengen verbrannt werden und bleibt der Abbau bei einem infolge Störung des Kohlenhydratstoffwechsels die Fettsäuren nicht vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden und bleibt der Abbau bei einem intermediären Abbauprodukt der Fettsäuren der  $\beta$  Oxybuttersäure und Acetessigsäure stehen. Bei der Fettsucht besteht keine derartige Störung. Fette und Fettsäuren werden hier normal abgebaut, die Fettsäureanammlung hat ihre Ursache wie gesagt nur in exogenen oder endogenen Bedingungen des energetischen Stoffhaushaltes.

Wir sind gewohnt eine Fettsucht zu diagnostizieren wenn unser Auge bei dem Kranken größere Fettpolster feststellt, als wir unserem subjektiven Empfinden nach der Größe und dem Alter des Patienten zu entsprechen scheinen. Wenn wir aber diesen visuellen subjektiven Eindruck in feste Normen bringen wollen, stoßen wir auf Schwierigkeiten. Es können gleich große Menschen desselben Alters und Geschlechts erhebliche Differenzen im Körpergewicht aufweisen, ohne daß man von einer pathologischen Skelet ganz erhebliche Verschiedenheiten bedingen kann. Bei Berechnung des normalen Körpergewichts müßte die Körperlänge, Brustumfang, Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Im allgemeinen genügt es die Körperlänge weniger 100 in Kilogramm als Normalgewicht anzunehmen. Genauer ist die Überschie Zahl ( $s = S - 12$ ) oder das Idealgewicht nach Bornhardt berechnet.

$$P (\text{Körpergewicht}) = H (\text{Länge}) \cdot C (\text{mittlerer Brustumfang})$$

240  
 Brauchbar sind auch die Tabellen von Hassing, Gartner und Quetelet zu finden in Verordnungs-Tabellen

Über  
 schon E  
 ausgef  
 Fette

Alter Jahre	Körpergewicht kg		Körperlänge cm		Alter Jahre	Körpergewicht kg		Körperlänge cm	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich		männlich	weiblich	männlich	weiblich
2	11.3	10.7	90.1	78.1	16	49.7	43.6	155.4	152.1
3	12.4	11.8	86.1	83.4	17	52.8	47.3	159.4	154.6
4	14.2	13.0	92.7	91.5	18	57.8	49.0	163.0	156.3
5	15.8	14.4	98.7	97.4	19	58.0	51.6	163.5	157.0
6	17.2	16.0	104.6	103.1	20	60.1	52.3	167.0	157.4
7	19.1	17.5	110.4	108.7	22	61.4	52.5	—	—
8	20.8	19.1	116.2	114.2	23	62.9	53.3	168.2	157.8
9	22.6	21.4	121.8	119.6	30	63.6	54.3	—	—
10	24.5	23.5	127.3	124.1	40	63.67	55.2	169.0	158.8
11	27.1	25.6	132.5	130.1	50	63.5	56.16	—	158.0
12	29.8	29.8	137.5	135.2	60	61.9	54.3	167.6	157.1
13	34.4	32.9	142.3	140.0	70	53.5	51.5	160.0	157.4
14	38.8	36.7	146.9	144.6	80	57.8	49.4	163.0	153.4
15	43.6	40.4	151.3	148.8	90	57.8	49.3	161.0	151.0

Finden wir Werte die 10—15% über den errechneten Normalwert hinaus gehen, so kann man von einer Fettleibigkeit sprechen. Für die Bedingungen unter denen es zu einem Fettansatz kommt gilt als grundlegendes Gesetz: Fett wird nur dann angesetzt wenn über den Bedarf Nahrung zugeführt wird. Letzten Endes wäre dann jeder Fettansatz exogen d. h. durch eine Überernährung hervorgerufen. Dies wurde zutreffen wenn erstens das Nahrungsbedürfnis jedes Menschen auf die Gewichte oder auf die Oberflächeinheit bezogen ganz gleich groß wäre mit anderen Worten wenn der Grundumsatz pro Kilogramm Körpergewicht oder pro Quadratmeter bei allen Individuen eine konstante Größe darstellte und zweitens wenn der Effekt der Nahrung ebenfalls bei allen Individuen gleichartige Veränderungen des Grundumsatzes hervorbringe würde. Da dies aber nach Kapiteln über den Grundumsatz und Ernährung nicht zu trifft kann von exogenen Momenten als einer durch

Insuläre Form  
der Fettsucht

alta<sup>132</sup> hat mit Recht als erster darauf hingewiesen daß zum Masten ein funktionstüchtiges Pankreas gehört. Eine Mast durfte überhaupt nur dann stattfinden wenn die Leber reichlich mit Glucogen angefüllt ist. Wir wissen heute daß der Glucogenbestand der Leber von der Funktionstüchtigkeit des Inselapparates im Pankreas abhängt. Es ist durchaus möglich, daß eine reichliche

produzieren infolge ihrer gesteigerten Leberglycogenbildung die mit den Kohlenhydraten genossenen anderen Nahrungsstoffe leichter zum Ansatz bringen als die Produktion die Leber nicht mit Glycogen füllte bei manchem Individuum durch angeregt sein. Das gleichzeitige Vorit spricht auch in diesem Sinne. Finen experimentellen Beweis dieser Auffassung kennen wir bisher nicht. Nur eins scheint sicher daß reichlich Leberglycogen vorhanden sein muß um Fett zum Ansatz zu bringen. Allerdings ist auch zu bedenken daß durch Insulin das Fettgewebe leichter Wasser retiniert und dadurch auch eine auf das Fett bezogene Gewichtszunahme hervorgerufen wird.

Es ergibt sich aus dieser Überlegung daß wir Fettsammlungen aus verschiedenen Ursachen finden können.





der Fettleibigkeit eingetreten sind. Jedenfalls haben wir in der Verschiedenheit der Temperamente einen der Faktoren (sicherlich nicht den wichtigsten) vor uns, der zum Fettansatz führen kann.

Fine Einteilung der Fettsucht nach ätiologischen Gesichtspunkten ist verfrucht. Obwohl die Gruppierung, die wir oben nach dem Verhalten des Grund-

gerade diesen Punkt den individuell verschiedenartigen Einfluß der Nährstoffe auf den Grundumsatz zahlenmäßig zu fassen. Untersuchungen des Grundumsatzes und der spezifisch dynamischen Wirkung wurden bei Fettleibigen von Grafe<sup>113</sup>, P. Plaut<sup>119</sup> und von amerikanischen Autoren ausgeführt. Untersuchungen, die von E. Krauß an meiner Klinik ausgeführt wurden, sind in folgenden Tabellen zusammengestellt. Die erste Tabelle zeigt den Grundumsatz und die spezifisch dynamische Wirkung von ca. 120 Fweißcalorien bei Normalen. Die zweite Tabelle den Grundumsatz und die spezifisch dynamische Wirkung von ca. 120 Fweißcalorien bei verschiedenen Fettleibigen.

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß der Grundumsatz bei den hypophy-

zis, sich dynamische Wirkung imponieren zwar nicht als außerordentlich niedere. Im Laufe von Jahren kann der Faktor Zeit bei niedriger spezifisch dynamischer Wirkung den Fettansatz erklären. Da die Abweichung der spezifisch dynamischen Wirkung bei der hypophysären und genitalen Fettleibigkeit gering ist und die Untersuchung der spezifisch dynamischen Wirkung nur von ganz Geübten richtig ausgeführt wird, ist die Gruppierung der Fettsuchten nach Zahlen, die aus dem Stoffwechselversuch gewonnen sind, für die Praxis nicht gangbar.

Hingegen scheint eine Gruppierung nach dem visuellen Eindruck der fettleibigen Person nach dem Ort der Fettablagerung und nach den gleichzeitig begleitenden formativen endokrinen verursachten Erscheinungskomplexen der gangbarste Weg um zur Unterscheidung der ätiologisch verschiedenen Arten der Fettleibigkeit zu kommen.

Merkwürdigerweise sind die Prädispositionsstellen der Fettansammlungen nicht gleichheitlich; es entspricht vielmehr jeder Störung ein gewisser Typ. Periphere, wahrscheinlich nervöse Momente haben mit der Fettverteilung etwas zu tun.

eine ursächliche Bedeutung hat (von Bergmann<sup>143</sup>). Es sei nicht versäumt, an Anhaltspunkt geben, neuralen oder spinalen, unter Umständen ein-

reichliches Fettpolster haben. Es dürfte diese Beobachtung dahin zu deuten sein, daß die Fettablagerung in diesem Fall der Fettschwund mit peripheren. Nach der visuellen Erscheinungsform unter Fettleibigkeit.

in den ersten drei Lebensjahrzehnten eigentlich kaum vor. Wenn ein Jugendlicher fettleibig ist, so sind es durchwegs einlogene.



Momente die die Fettleibigkeit bedingen. Das Charakteristische der Mastfett sucht ist daß der Stamm und der Bauch und ganz besonders die Magen grube, der Rücken und das Genick die bevorzugtesten Stellen des Fett ansatzes sind. Die Extremitäten bleiben relativ frei. Wenn sie befallen sind ist das Fett gleichmäßig auf die ganze Extremität verteilt. Je älter ein der artiges Individuum ist desto mehr ist der Fettansatz am Bauch und am Nacken lokalisiert. Es kommt ein Typ zustande den man mit dem Namen *Malstaff* Typ charakterisieren konnte. Es sind hauptsächlich gewisse Berufs gruppen (Gutsbesitzer, Wirte und Metzger) welche die Erscheinungen der Mast (dicker Rumpf auf relativ dünnen Beinen) zeigen.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3

Abb. 1-3 Mastfett such. 60-jähriger Patient. Von Beruf Gastwirt. Fettleibigkeit begann in 30. Lebensjahr. Geschl. d. Funktion vollständig normal. Hat immer reichlich gegessen und getrunken. Immer auch dünne Beine relativ fettarmes Gesicht (Mast).

Bei der Mastfett such, die sich in der weiblichen Form darstellt, ist es charakteristisch, daß der Rumpf sehr dick und die Extremitäten relativ dünn sind. Dadurch das Bild fetter Stamm auf dünnen Extremitäten in seiner reinen Form nicht zustande kommen kann. Es mag auch im Wesen des weiblichen Geschlechtes liegen, daß eine intensive Mast nicht so häufig ist wie beim Mann. Wenn nun trotzdem beim weiblichen Geschlechte die Fettleibigen zahlreicher sind als bei den Männern, so ist diese Erscheinung darin begründet, daß endokrine Faktoren bei der Frau in Gestalt von offenkundigen und latent verlaufenden ovariellen Dysfunktionen die Fettleibigkeit auslösen. Damit ist schon gesagt, daß die reine Mastfett such in der Mehrzahl der Fälle eine Domäne des männlichen Geschlechtes ist, da bei den Frauen in der größeren Mehrzahl der Fälle eine die Mast begünstigende endokrine Störung an der Fettsamm lung mitschuldig ist.

## Die Fettsucht

Der thyreogene Typ der Fettleibigkeit ist relativ selten. Er ist sehr oft mit der thyreogenen Typus der Fettleibigkeit. den anderen Symptomen der Unterfunktion der Schilddrüse Myxödem, geistige Trägheit, borstiges Haar und trockene Haut vergesellschaftet. Die Fettverteilung beim thyreogenen Typ erscheint gleichmäßig über Stamm und Extremitäten sich zu erstrecken. Als besonders charakteristisch sind hervorzuheben breite dicke Gelenke an der Hand und dicke Sprunggelenke (sog. Sulzfüße), die breite dicke Nase und der bei der thyreogenen Fettsucht fast nie fehlende offene Nabelring. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind normal ausgebildet. Bei dem thyreogenen Typ der Fettleibigkeit ist es durchaus nicht



Abb. 4

Abb. 4 u. 5. Mastfettleucht 40-jähriger Gastwirt im 20. Lebensjahr. Geschlechtst. funktion. vollständig als Gastwirt im 20. Lebensjahr.



Abb. 5

Abb. 5. Mastfettleucht 40-jähriger Gastwirt im 20. Lebensjahr. Geschlechtst. funktion. vollständig als Gastwirt im 20. Lebensjahr. anamnestisch wie oben (Mast) anamnestisch wie oben (Mast) anamnestisch wie oben (Mast).

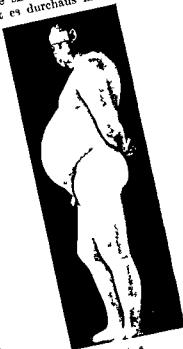


Abb. 6

Abb. 6. Mastfettleucht 34-jähriger Landwirt bei dem die Mastfettleucht (Pankreatik) charakteristisch ist. Fettsammlung in den Extremitäten relativ gering. Abb. 6. Mastfettleucht 34-jähriger Landwirt bei dem die Mastfettleucht (Pankreatik) charakteristisch ist. Fettsammlung in den Extremitäten relativ gering.

die Regel, daß sichtbare Veränderungen an der Schilddrüse konstatiert werden können. Die Größe dieser Drüse kann nicht maßgebend sein für ihre Funktionstüchtigkeit. Es kann sowohl ein vollkommenes Fehlen wie auch eine Hyperplasie eine Unterfunktion dieses Organs bedingen. Bei den durch Unterfunktion der Schilddrüse bedingten Fettleibigkeit ist durchwegs ein erniedrigter Grundumsatz zu konstatieren, so daß die visuelle Diagnose wenigstens bei diesem Typ durch zahlenmäßige Feststellung erhärtet werden kann.

Der hypophysäre Typ (Typus Frohlich) ist durch die Kindlichkeit der Formen charakterisiert. Die Fettablagerungen sind wie beim wohl genährten Säugling am Bauch, an den Hüften, an den Oberschenkeln und Oberarmen, Hand- und Sprunggelenken und meist auffallend schlank während an Hand- und Fußgelenken der kindliche Fettpolsterchen festzustellen sind. Die relative Schlankheit der Gelenke im Gegensatz zur thyreogenen Fettleibigkeit.

Hypophysärer Typ der Fettleibigkeit

sucht ist besonders charakteristisch. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind wenig oder gar nicht vorhanden, die Geschlechtsdrüsen sind unterentwickelt. Als besonders charakteristisch hervorheben möchte ich als Merkmale des hypophysären Typs das volle unmodellerte Puppengesicht. Mehr oder minder stark hervortretende X-Baine, schlanke Gelenke, Hypogonitismus.

Zu dem geschilderten hypophysären Typ der Fettleibigkeit können noch ausgeprägte Erscheinungen einer Dysfunktion des gesamten Vorderlappens hinzutreten. Wir sehen dann die Zeichen der hypophysären Fettleibigkeit vergesell-

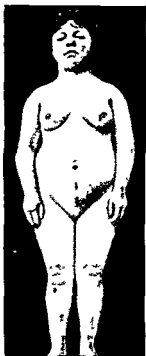


Abb 7



Abb 8

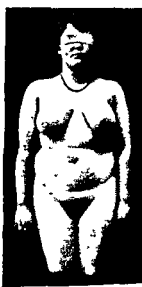


Abb 9 Thyrotoxe Fettleibigkeit. 20-jähriges Mädchen. Menarche mit 15 Jahren. Regel noch vollständig normal. Fettleibigkeit seit dem 18. Lebensjahre. Kurzer breiter Hals. Mäßige Strömung. Fettverteilung gleichmäßig über den ganzen Körper. Dicke Hand und Sprunggelenke.

Abb 7 u. 8 Thyrotoxe Fettleibigkeit. 22-jähriges Mädchen. Geistig normal. Regel mit 14 Jahren, auch jetzt noch ohne Störung. Fettleibigkeit seit der Pubertät. Man beachte die für den thyrotoxiogenen Typ charakteristischen breiten Hals und Fußgelenke. Der Nabelring ist offen. Die Haut ist trocken. Die Fettverteilung an Rumpf und Extremitäten gleichförmig.

(Abb 7-9 II Medizinische Klinik München)

schaftet mit hypophysärem Hochwuchs, hypophysärem Zwergwuchs und auch mit akromegalen Zeichen.

Der primär  
genitale Typ  
oder der Typus  
des Klimak-  
terium praecox

Der primär genitale Typ oder der Typus des Klimakterium praecox ist dadurch charakterisiert, daß er sich von Beginn an als normal

manchmal sehr frühzeitig sich derart verändernd. Merkmale bekommt schlaff und vorzeitig an den gleichen Stellen

nahezu ein gleiches Individuum entstehen sehen. Die Hauptmassen des fetten sitzen am Beckengürtel, schurzenförmig hängt der Bauch herunter, an den Oberschenkeln besonders an der Innenseite der Oberschenkel, finden wir charakteristische dicke Wulste, die Oberarme übertreffen den Unterarm um ein Vielfaches. Dieser Typ der Fettleibigkeit ist der häufigste



Hier trifft meistens exogene Ursache und endogene Unterfunktion zusammen d. h. bei diesem Typ ist meistens die Mast mit einer durch Ausfall der Geschlechtsdrüsen geschaffenen Disposition zum Fettsatz



Abb 14



Abb 15

Abb 14 Genitaler Typ der Fettsucht. 21-jähriger Student. Geschlechtstinktion vollständig normal bis zum 19. Lebensjahr. Mit zurückgehender Potenz Beginn der Fettleibigkeit. Fettsatzansatz hauptsächlich am Beckengürtel und Oberarmen. Man achte auf die bereits beginnenden Wölste an der Innenseite der Oberschenkel.  
Abb 15 Genitale Fettsucht. 21-jähriges Mädchen. Menarche mit 11 Jahren. Regel zunächst sehr stark. In den letzten 2 Jahren wird die Regel immer schwächer und ist nunmehr unregelmäßig und unbedeutend.  
Fettsatz hauptsächlich am Beckengürtel und Oberschenkeln.  
(Abb 14 u. 15: 11. Medizinische Klinik München)

Typ des Klimakterium praecox. Hauptsächlich Beckengürtel, Oberarm und Oberschenkel sind betroffen. Beim Mann gibt es kein eigentliches, d. h. physiologisches Klimakterium. Wird ein Mann im Alter fett, so lokalisiert sich das Fett wie bei der reinen Mastfettsucht am Bauch und am Nacken, die Extremitäten bleiben frei und sind sogar meist abnorm mager.

Der cerebrale Typ der Fettsucht gleicht, sofern er angeboren ist und Jugendliche betrifft, dem Typus der hypophysären Fettsucht. Zu erkennen ist die angeborene cerebrale Form leicht an den gleichzeitig vorhandenen Mißbildungen und degenerativen Stigmata, wie sie Biedl<sup>147</sup> als erster beschrieben hat, Retinitis pigmentosa, doppelte Uvula, geistige Minderwertigkeit. Die angeborene cerebrale Form ist außerordentlich selten.







Abb 19

Abb 19 Klimakterische Fettucht (Matrontyp) 60jährige Frau Anfang der 50er Jahre Klimakterium. Bereits einige Jahre vor dem Klimakterium einsetzende Fettleibigkeit



Abb 20

Abb 20 63 Klimakterische Fettleibigkeit (Matrontyp) 63jährige Frau Kurze Zeit nach Eintritt des Klimakteriums Einsetzen der Fettleibigkeit



Abb 21



Abb 22

Abb 22 14 Cerebrale Form der Fettucht 14jähriger Knabe Von frühester Kindheit an sehr stark Cerebrale Form der Fettucht, mäßig unterentwickelt, Stärkstes Schielen, gespaltenes Uvula, angewachsene Ohren, Retinitis pigmentosa, Außerordentlich starker Appetit (II Medizinische Klinik München)



Abb 23



Abb 24



Umber<sup>133</sup> hat ein sehr hübsches Diatschema angegeben das ca 900 Cal enthält und das je nach Bedarf mit einer Calorienzulage variiert werden kann Morgens 200 cem Kaffee oder Tee 20 cem Milch 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel vormittags 100 g Obst mittags 200 g gebratenes Fleisch 200 g Gemüse in Salzwas er 80 g Obst nachmittags 150 g Kaffee 20 cem Milch abends 100 g Fleisch 100 g Gemüse 20 g Schrotbrot 200 cem Tee vor dem Schlafen gehen 100 g Obst

Will man keine allzu ausführlichen Kostvorschriften geben und bei nicht zu schweren Fällen die Calorienzufuhr nicht mit der Waage festlegen so ist die mildeste Form der Beschränkung dem Patienten zu raten Brot Kartoffeln Reis Gries Erbsen und Rüben sowie jede Art von Mehlspeise wegzulassen und lediglich von Fleisch Salaten Gemüse und Obst (in roher und gekochter Form) zu leben Bei der Mehrzahl der Patienten wird man mit dieser milden Beschränkung nicht auskommen

Wir gehen in der Regel so vor daß wir den Grundumsatz feststellen Die gefundene Calorienmenge wird unter besonderer Berücksichtigung des Zustandes des Patienten nach Möglichkeit mit relativ viel Fleisch abgedeckt wie es in dem obigen Tagesschema von Umber der Fall ist Wir stehen aber auch nicht an wenn der Patient kein Fleisch essen will die benötigte Calorienmenge lediglich in Form von Gemüse und Rohkostsalaten zuzuführen Das Wesentliche der Kostverordnung ist dem Patienten etwas unter seinem Bedarf an Nahrung zu reichen Außer diesen Tagen der relativ suffizienten Ernährung pflege ich ein bis zweimal die Woche Tage der Unterernährung in Gestalt von Gemüse Salat Obst Tagen einzuschalten An diesen Tagen wird empfohlen morgens Tee mit Saccharin oder ungesüßt 2 Schnitte Grahambröt (40 g) und 1 Apfel vormittags 1 Apfel oder 1 Birne mittags eine Salatplatte aus grünen Salaten Spargel Tomaten Schnittbohnen Gurken 1 Apfel in rohem oder gekochtem Zustand nachmittags 1 Apfel oder 1 Birne abends 300 g Gemüse 1 Ei nach Tisch 1 Apfel Der Patient soll sich gut fühlen und keine Beschwerden haben relativ leicht

Bei einer Flüssigkeitsbeschränkung

Kur zurück Örtel<sup>134</sup> selbst war ein Fettleibiger der durch eine Hypophyse starke Atembeschwerden in vorgerücktem Alter bekommen hatte Örtel bemerkte daß seine Beschwerden erheblich besser wurden und daß er an Gewicht gleichzeitig beträchtlich abnahm wenn er seine Flüssigkeitszufuhr die in München gewohnheitsgemäß aus Bier bestand auf ca 1000 cem reduzierte seither wurde die Flüssigkeitsbeschränkung als ein wesentlicher Faktor bei der Entfettung angesehen wenngleich bei dem Urheber dieser Kur nicht so sehr das Flüssigkeitsquantum als der Nährwert des in so großer Menge genossenen Bieres die Ursache der Fettleibigkeit war Tatsächlich ist bei jeder Entfettungskur auf die Flüssigkeitszufuhr ein besonderes Augenmerk zu richten Jede Fettansammlung zeigt die Tendenz Wasser zurückzuhalten Am stärksten ist dies beim Myxödem sichtbar jedoch sind auch die nicht thyreogenen Fettanhäufungen mehr oder weniger (z. B. bei Kaffee) zu reduzieren man muß auch einschränken 5—7 g Kochsalz Tageszufuhr sind Mittelwerte die für Diät

säurengemisch Hosal ist zu empfehlen auch die zuerst von Lenhartz und

## Die Fettsucht

gebene Milchkur die Romheld als Entfettungskur eingeführt hat.  $F_s$  wird in Milch und sonst kein Nahrungsmittel über den Tag verteilt gegeben. Der Patient muß hierbei Ruhe halten am besten im Bett liegen. Derartige Milch Tage werden 1—2 die Woche gegeben. Die Gewichtsschwankungen nach solchen Tagen sind oft 1—2 kg und noch mehr meistens ist der Erfolg ein kurzer. Da der Gewichtsverlust zum größten Teil nach einem Milchtage ein Wasserverlust ist  $F_s$  ist nötig die Milchtage mit einer auch an den anderen Tagen reduzierten kalorien und salzarmen Diät zu verbinden um einen nährhaltigen Erfolg zu haben. Die Milchtage sind besonders empfehlenswert bei Patienten wegen einer Kreislaufstörung im Bett gehalten werden müssen. Als Tage nichts anderes als Tage der Unterernährung da natürlich keinem dieser Stoffe eine spezifisch entfettende Wirkung kann großen Schaden anrichten. Als Tage erhöhte einseitige Unterernährung bis zweimal in eine entsprechend der Unterernährung die wochentlich ein bis zweimal in eine entsprechend reduzierte Kost eingestreut werden werden sie leicht ertragen. Es ist nicht von ausschlaggebender Wichtigkeit welche Nahrung an diesen verdeckten Hungertagen gereicht wird. Am leichtesten werden die Salat Obst Tage ertragen bei

Letztere die Milchtage. Eine Entfettung soll wenn es nur irgendwie die körperliche Konstitution erlaubt d. h. wenn nicht gleichzeitig Erkrankungen der Kreislauforgane besonders des Herzens und der Gefäße (Herzklappenfehler, Herzmuskelkrankung, Hypertension) vorliegen nicht in körperlicher Maßnahmen auch noch durch reichlich gleichzeitig neben den diätetischen Maßnahmen in nüchternem körperliche Arbeit unterstützt werden.

Die Arbeit geschieht am besten in den Morgenstunden in nüchternem Zustande. Vor dem Frühstück soll der Patient eine halbe bis eine Stunde laufen wenn dies nicht möglich ist soll er im Zimmer turnerische Übungen (Freiübungen oder Geräterturnen) durchführen. Die aktive Körperbewegung ist neben der Calorienbeschränkung das wichtigste Moment bei jeder Entfettungskur.

Die passive Körperbewegung Massage und durch Elektrizität hervorgerufenen Muskelkontraktionen können nie die aktiven Körperbewegungen ersetzen. Von der Massage ist zu sagen daß sie wohl den Masseur anstrengt aber nicht den massierten Fettleibigen. Das Massieren kann man in bei einer Entfettungskur sehr wohl als angenehmes Begleitmoment benutzen aber man darf sich nicht einbilden daß man durch Massage allein eine wesentliche Gewichtsabnahme erzielt. Anders ist es mit der elektrischen Behandlung der Muskulatur. Bei jeder Muskelkontraktion wird Energie verbraucht und man muß zugeben daß durch diese Art von passiver Bewegung der Verbrauch erheblich gesteigert wird. Ich mochte aber der aktiven Muskelbewegung durchaus den Vorrang geben zumal eine dauernde Elektrisierung und zwar so intensiver Art wie sie nötig wäre um einen tatsächlichen Entfettungseffekt zu erzielen auf die Dauer dem Körper nicht ganz gleichgültig sein kann.  $F_s$  soll aber zugegeben werden daß bei besonders gelagerten Fällen leiden aus äußeren Gründen die aktive Körperbewegung nicht durchgeführt werden kann eine passive Muskelbewegung durch Elektrisierung in den von Bergonie und anderen angegebenen Apparaten eine Folge erzielen kann. Ich mochte aber warnen vor der einseitigen Benutzung der Elektricität als Entfettungsmittel. Die aktive Muskelbewegung bei reduzierter Diät muß bei jeder Behandlung Fettleibiger die Grundlage der therapeutischen Maßnahmen bilden. Zur Unterstützung der aktiven Muskelbewegung sind hydrotherapeutische Maßnahmen zu empfehlen. Besonders gerühmt werden zu dem

Zwecke Wechselduschen Schwitzbäder sei es im Dampfbad oder im elektrischen Heizkasten haben wohl sehr rasch eine mehrpfundige Gewichtsabnahme zur Folge sie werden aber lediglich durch sehr starke Wasserverluste hervorgerufen die in kürzester Zeit wieder ausgeglichen werden Zudem sind diese Schwitzbäder durchaus nicht ungefährlich Besonders Letztbige bei denen gleichzeitig eine Hypertension oder auch das Gegenteil ein besonders niedriger Blutdruck nachgewiesen wird können durch Schwitzbäder schwere Ohnmachten und länger dauere

die a

Drogen welche als Laxativa wirken Zweifellos kann man durch starkes Purgieren einen beträchtlichen Gewichtsverlust erzielen der einerseits durch einen

bewegt sich in recht bescheidenen Grenzen doch möchte ich bei jeder Entfettungskur ein leichtes nicht zu übertriebenes Purgieren am besten mit salinischen Abführmitteln empfehlen Der Kuraufenthalt in gewissen Bädern — Karlsbad Marienbad Kissingen — hat nicht in letzter Linie seine Erfolge der abführenden Wirkung seiner Wasser zu verdanken allerdings ist es auch die geregelte Lebensweise und vor allem die in diesen Kurorten geübte Körperbewegung auf den hügeligen Spazierwegen welche eine Gewichtsabnahme hervorruft Eine wirklich ernste Entfettungskur sollte aber immer in geschlossenen Anstalten unter stündiger Kontrolle des Arztes und nicht als freilebender Kurgast in einem Balneort au geführt werden

Medikamente die durch eine spezifische Wirkung eine Abmagerung d h eine Erhöhung der Verbrennungsprozesse hervorrufen kennen wir nicht Wir kennen nur eine Substanz die diesen Vorgang de ..  
es ist das Inkret der

Hohe der Stoffwechselsumme abhängt Therapeutisch wird von dem Inkret der Schilddrüse in neuester Zeit wieder weitgehendst Gebrauch gemacht Man wendet die Schilddrüsenmedikation bei jeder Art von Iettsucht an Aus den vorhergehenden Besprechungen (s S 28) ist ohne weiteres zu ersichen daß das Thyreoidin in jedem Falle die Brennvorgänge in die Höhe treibt Man war eine Zeitlang mit der Thyreoidinmedikation besonders angestlich geworden da man

lich ist Am besten wird die Thyreoidintherapie zunächst 10—14 Tage unter klinischer Kontrolle durchgeführt dann erst dem Patienten selbst mit genauen Vorschriften das Thyreoidin in die Hand gegeben Man fängt am besten 3 Tage lang mit  $2 \times 0.1$  an steigert 3 Tage auf  $3 \times 0.1$  3 Tage auf  $3 \times 0.2$  3 Tage auf  $3 \times 0.3$  um dann absteigend wieder auf  $3 \times 0.1$  zurückzugehen Man kann auch in aufsteigender Linie auf einer Dosis so lange bleiben als gerade noch eine Abmagerung erzielt wird und schreitet erst dann zu der nächst höheren Dosis vor wenn Gewichtsstillstand erreicht ist Über  $3 \times 0.3$  Thyreoidin pro Tag soll man nicht hinausgehen Die Wirkung des Thyreoidins setzt in der Regel erst nach 3—4 Tagen ein und hält noch einige Tage nach Absetzung der Medikation vor Eine Thyreoidinkur soll nicht länger als 4—6 Wochen währen

## Die Fettsucht

Kleine Gaben von Thyreoidin etwa 2—3mal 0.1 taglich kann man nach thyreoidinfreien Zwischenmonaten immer wieder einstreuen.  $\text{Fs}$  ist im wesentlichen gleichgultig, welches Schilddrusenpraparat gereicht wird. Man muß nur darauf achten, daß die Praparate nicht lange gelagert und moglichst frisch bereitet sind. Uns hat sich am besten das Thyreoidin Merck bewahrt, das wir in Dosen von 0.1 in der angegebenen Weise verwenden. Das kristallisierte Thyroxin, welches gegenwartig von Hoffmann La Roche und auch von Schering in den Handel gebracht wird, ist nach dem Verfahren von Harrington und Barger synthetisch dargestellt. 1 mg synthetisches Thyroxin entspricht 0.2 g Thyreoidin. Nach unseren Erfahrungen ist fur Entfettungskuren vorlaufig noch dem Thyreoidin Merck, welches die gesamten Inkrete der Schilddruse enthalt, der Vorzug zu geben.

Die Gewichtsabnahme, die man mit Schilddrusenpraparaten erzielt, ist nur zum Teil durch Erhohung der Brennprozesse verursacht. Sie vollzieht sich zu einem nicht unwesentlichen Teil durch Wasserabgabe. Das Thyreoidin und auch sein kristallisierter wirksamer Korper (s. S. 620). Jedes Fettgewebe Wasserwechsel zwischen Blut und Geweben ein (s. S. 620). Jedes Fettgewebe aber ganz besonders das Fettgewebe bei thyreogenen Storungen (Myxodem) retiniert Wasser, so daß der rasch eintretende Gewichtsverlust nach Thyreoidin gabe zunachst auf Konto der Wasserabgabe zustande kommt. Diese Entwässerung kann man durch Flussigkeitsbeschränkung bei gleichzeitiger hochsalzreicher Kost noch wesentlich steigern.

An dieser Stelle sei auch derjenigen Medikamente gedacht, die durch Wasserentziehung bei Fettleibigen einen Gewichtsverlust hervorrufen.  $\text{Fs}$  sind dies die Quecksilberpraparate, von denen die organischen Quecksilberpraparate das Novasurol, Saltyrgan den Vorzug verdienen. Voraussetzung fur die Anwendung von Hg-Praparaten ist die Intaktheit der Niere.

Besonders bei der regionären Fettsucht, bei der die Wasserretention im Vordergrund steht, ist es zweckmäßig ein bis hochstens zweimal die Woche eine intramuskuläre Injektion von Saltyrgan während der Entfettungskur vorzunehmen. Manche Patienten empfinden bei der Saltyrganmedikation Schwachezustände.  $\text{Fs}$  ist hier größte Vorsicht am Platze.

Früher hat man das Jod in Form von Jodkali als Abmagerungsmittel gegeben.  $\text{Fs}$  kann nicht genug vor dieser Therapie gewarnt werden. Man hat geglaubt, daß auch beim Thyreoidin nur der Jodgehalt das Wirksame wäre. Dem ist aber nicht so. Jod allein wirkt auf die Schilddrüse und führt indirekt zu einer Ausschüttung von Thyreoidin, während das Thyreoidin direkt auf die Stoffwechselzentren einwirkt. Durch eine länger dauernde Jodgebe kann eine plötzliche Überfunktion der Schilddrüse ausgelöst werden, die man auch durch Absetzen der Jodmedikation nicht meistern kann. Beim Thyreoidin hort die Wirkung mit Absetzen des Praparates auf. Fino momentane kurze Überdosierung kann bei stündiger Beobachtung keinen dauernden Schaden stiften.

Nach den theoretischen Erwägungen mußte es zweckmäßig sein, die Medikation von Thyreoidin mit der Medikation von Hypophysen und Geschlechtsdrüsensubstanz zu verbinden. Nach unseren Erfahrungen kaum ein Erfolg erzielt worden. Eine Kombination von Thyreoidin mit diesen Praparaten hat ihre Wirkung lediglich dem Thyreoidin zu verdanken. Dies gilt auch für die in fertigen Tabletten in den Handel gebrachten Kombinationspraparate La polvin und Inkretan. Die Wirkung dieser Praparate geht auf das in diesen Praparaten vorhandene Thyreoidin zurück. Will man eine Kombination geben, so halte ich es für zweckmäßiger, die Kombination selbst zu dosieren, da man

dann wenigstens mit Sicherheit weiß, wieviel von den einzelnen Inkreten in der Kombination vorhanden ist und besonders mit Sicherheit feststellen kann, wie viel Thyreoidin man tatsächlich gibt

um sie dann wieder nach dieser Pause in gleicher Weise aufzunehmen. Drei bis vier zehntägige Serien von Präphysonemspritzungen mit zehntägigen dazwischen geschalteten Pausen sind kombiniert mit einer während der ganzen Dauer währenden Thyreoidingabe bei jugendlichen Fettleibigen zu empfehlen. Es gelingt manchmal durch diese Maßnahme die Geschlechtsentwicklung zu beschleunigen und auch dadurch den Fettansatz einzudämmen. Von Präphyson haben wir aber nur Erfolge gesehen bei jugendlichen Individuen, bei welchen die Geschlechtsreife nur mangelhaft eingesetzt hat. Bei regressiven Veränderungen an den Geschlechtsdrüsen (Klimakterium praecox) haben wir nur ausnahmsweise durch die kombinierte Behandlung die Funktion der Geschlechtsdrüsen zu bessern vermocht. Weiterhin ist zu betonen, daß die Behandlung der Magerkeit, die bei Jugendlichen vorkommt, nur durch eine Kombination von Maßnahmen gehalten kann.

Zusammenfassend ist über die Therapie der Fettleibigkeit festzuhalten, daß die Grundlage jeder Entfettungskur die calorienarme diätetische Behandlung mit gleichzeitiger körperlicher Arbeit sein muß. Die Inkretbehandlung mit Schilddrüsensubstanz und die kombinierte Inkretbehandlung sind in den entsprechenden Fällen immer mit der diätetischen Behandlung zu verbinden. Niemals wird man mit Inkretbehandlung allein einen nachhaltigen Erfolg erzielen.

### C. Die Magersucht.

Über die klinischen Erscheinungen der Magersucht (endogene Magerkeit)

Bei der Besprechung der klinischen Symptomatologie der Fettleibigkeit haben wir unterschieden zwischen zwei Entstehungsformen. Bei der einen Art ist der Fettansatz nur durch ein Übermaß von Zufuhr hervorgerufen (exogene Form, Mastfetsucht), bei den anderen Formen waren endogene Momente die Ursache der Fettanhäufung. Beiden Formen ist gemeinsam, daß über den individuell verschiedenen Bedarf gegessen wurde. Das gleiche gilt auch für die Magerkeit. Auch hier kennen wir zwei Arten, die exogen und endogen bedingte Magerkeit, wobei beiden Formen gemeinsam ist, daß weniger Nahrung als dem Bedürfnis entspricht, zugeführt wird. Hier sollen nur diejenigen klinischen Bilder der Magersucht besprochen werden, welche durch endogene Momente hervorgerufen werden. Die große Gruppe der Magerkeit infolge von Unterernährung, die durch interkurrierende Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus oder Carcinomkachexie hervorgerufen wird, sei hier nicht besprochen. Es sei hier nur auf die Ausführungen über Unterernährung (S. 23) verwiesen.

Eine endogen bedingte Magerkeit kann nach der Auffassung, welche wir über die Einwirkung der endokrinen Drüsen auf Grundumsatz und Nahrungsverwertung (spezifisch dynamische Wirkung) ausgeführt haben, dann zustande kommen, wenn der Grundumsatz durch eine übermäßige Produktion von Schild-

# Die Magersucht

drüsensekret dauernd erhöht ist und im Verhältnis zum gesteigerten Bedarf zu wenig gegessen wird (thyreogene Magerkeit Morbus Basedow). Im Gegensatz zu der hypophysären und genitalem Form der Fettsucht mußte bei einer übermäßigen Produktion von Hypophysen- und Genitalhormonen eine gesteigerte Umsetzerhöhung nach Nahrungsaufnahme (spezifisch dynamische Wirkung) zu erwarten sein. Es mußten also entsprechend den Typen der Fettleibigkeit auch Typen thyreogener und hypophysärer Atiologie zu erkennen sein. Dies trifft in der Tat für die thyreogene und hypophysäre Atiologie zu während die genitale Magerkeit als Typus noch genau wie bei der Fettleibigkeit findet man immer hypophysäre Züge zeigt. Genau wie bei der thyreogenen Form einen Ausbruch auch bei der Magersucht nur bei den primär thyreogenen Fällen einen Ausbruch im Stoffwechselversuch. Die Erhöhung des Grundumsatzes beim Morbus Basedow kann über 100% betragen. Bei den hypophysären und genitalem hypophysären Magerkeiten erscheint sowohl an der oberen Grenze der Norm dynamische Wirkung normal allerdings häufig an der oberen Grenze der Norm nur bei der atrophischen Form der hypophysären Magerkeit (Simmondsche Krankheit) werden niedere Werte des Grundumsatzes beobachtet.

Obwohl es bisher noch nie gelungen ist durch enterale oder parenterale Zufuhr eines Hypophysenhormones zu erzielen fassen wir eine große Gruppe im Sinne einer Grundumsatzerhöhung zu erzielen fassen wir eine große Gruppe von endogenen Magerkeiten als hypophysäre bedingte Magerkeiten auf. Zu dieser Annahme geben uns die gleichzeitig mit der Magerkeit auftretenden, und so typischen Zeichen einer Hypophysenvorderlappenstörung die Berechtigung. Die hypophysären Zeichen welche gleichzeitig mit der Magerkeit auftreten, sind so unterschiedlich daß verschiedene Typen aus diesem Krankheitsbild sich heraus schälen lassen die wohl graduell in der Schwere der Störung aber nicht prinzipiell voneinander verschieden sein dürften. Die Typen welche hierbei entstehen lassen mehr oder weniger die Zeichen der Störung der Geschlechtsmerkmale (Spitzenwachstumsstörung) oder die Zeichen übermäßiger sekundärer Behaarung (Mitochondrium) oder die Zeichen mit verstärkter Libido (Lange oder hypophysäre Kachexie beschrieben nicht nur des Hypophysenvorderlappens zupiel sondern nur graduell von diesen formativen Typen verschieden ist die atrophische Form der hypophysären Magerkeit welche zuerst von Simmonds als hypophysäre Kachexie beschrieben wurde. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein vollständiges Versagen nicht nur des Hypophysenvorderlappens sondern mehr oder minder aller mit dem Hypophysenvorderlappen in Korrelation stehender endokriner Drüsen (pluriendokulare Insuffizienz multiple Blutdrusen (Hypothese). Die Ausfallerscheinungen bei der atrophischen Form der hypophysären Magerkeit sind nahezu vollständiges Verschwinden des Appetits (Anorexie) Adynamie Ausfall der Sexualbeherrschung dafür Auftreten einer blutigen Bruchhaut mit starker Faltung der Haut der Oberlippe zu beiden Seiten des Philtrums so daß ein greisenhaftes Aussehen resultiert. Trophische Störungen an den Nägeln und Pigmentveränderungen der Haut können ebenfalls auftreten. Der Blutzuckergehalt ist erniedrigt. Der Grundumsatz ist normal oder ein wenig erniedrigt.

Besonders auffällig für die Entstehungsart der genital hypophysären Magerkeit ist der Umstand daß bei Ausfall der Genitalfunktion besonders nach Kastration einmal eine Leibesmagerkeit und einmal ein plötzlich einsetzendes starkes Langes Wachstum mit Magerkeit resultieren kann. Bei Ausfall der Genitaldrüsen scheinen



zwei Momente für die Art des sekundär entstehenden Zustandsbildes ausschlaggebend zu sein. Das erste Moment ist der Zustand der Knochen d. h. der Umstand ob die Kastration in die Zeit der offenen oder geschlossenen Epiphysenfuge fällt. Es scheint aber nicht daß ausschließlich für das Krankheitsbild der Zustand der Epiphysenfuge maßgebend ist da wir auch in jugendlichem Alter bei offenen Epiphysenfugen bei vorzeitigem Ausfall oder Ausbleiben der Genitalfunktion sowie auch unter Umständen nach partieller Kastration eine richtige genitale Mastfettsucht sich entwickeln sehen. Diese Tatsache kann nur dadurch erklärt

werden daß die Hypophysenvorderlappen auf den Ausfall der Genitalfunktion reagiert (es entsteht eine eunuchoider Zustand). In allen Fällen kann der Hypophysenvorderlappen nicht mit einer sekundären Hypertrophie antworten wahrscheinlich reagiert er auf die stärkere Inanspruchnahme so gar mit regressiven Veränderungen so daß keine Störung des Längenwachstums aber eine mehr oder minder starke Fettsucht sich ausbildet.

Auf ein formatives Symptom des Fettschwundes welches wir fast bei allen hypophysären und genital hypophysären Störungen gefunden haben sei besonders hingewiesen. Wir finden bei diesen Kranken einen besonders in die Augen fallenden Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel. Fordert man den Kranken auf die Füße zu schließen so entsteht an den Oberschenkeln ein deutlich langgestrecktes O das nicht durch eine Verkrümmung der Knochen sondern durch eine

bedingt ist. Dieses Zeichen hat uns sehr oft auf die endogene Magerkeit gewiesen (Gegensatz zu der Fettsucht an der Innenseite der Oberschenkel). In der Literatur bei hypophysären Störungen an 30

versucht unter dem Symptom der Appetitstörung auch unabhängig von einer endokrinen Erkrankung besonders bei jugendlichen Individuen auftreten konnte. Sicherlich gibt es Kranke bei denen die Anorexie psychisch bedingt ist ohne daß Zeichen einer endokrinen Störung vorliegen. Nach unseren Erfahrungen mochten wir aber glauben daß die Anorexie ein Teilsymptom der endogenen Magerkeit bei denjenigen Personen ist welche gleichzeitig an ihrem Körper formative Zeichen einer Funktionsstörung der endogenen Magerkeit zeigen. In der Literatur bei hypophysären Störungen an 30

berechtigt erscheint die Appetitstörung als

Entleidet man aber die Patienten so werden bei den meisten eine übermäßige Gewichtsabnahme (Fettschwund) an der Innenseite der Oberschenkel beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle dürfte es sich um eine endogene Magerkeit handeln.

heitsfälle gibt bei denen im Sinne einer endogenen Magerkeit

seinen Höhepunkt erreicht

langer  
erkrankt  
an 30

# Die Magersucht

unternommen und beträchtliche Gewichtsstürze erzielt Die Katzen bekamen ein verändertes Fell die Haare klumpten zusammen und fielen aus die Haut wurde exsudativ borkig Der Grundumsatz der Tiere wurde während der ganzen Versuchszeit fortlaufend kontrolliert F Krauß fand während des Höhepunkts der Abmagerung eine Erhöhung des Grundumsatzes bei diesen Tieren Besonders bemerkenswert erscheint daß die mit Vitamin D überfütterten Tiere ein Widerwillen gegen alles Futter bekamen und sogar Leckerbissen vollständig unberührt ließen Diese bei Vitamin D Überfütterung auftretende Anorexie konnte darauf hinweisen daß auch beim Menschen eine solche Annahme jedweder Anhaltspunkt rufen werden konnte Bisher fehlt für eine solche Annahme jedoch der Anhaltspunkt

Der Zustand des Kreislaufes Bei den jugendlichen Magern verdient noch einer besonderen Erwähnung Bei den mageren Individuen mit den Zeichen eines hypophysären Hochwuchses findet sich ein kleines tropfenförmiges Herz ständig leicht livid verfarbte Hände und Füße Die Untersuchung des Kreislaufes welche Lauter und Baumann an meiner Klinik ausgeführt haben zeigt daß bei diesen Kranken das erhöhte Sauerstoffbedürfnis im wesentlichen nur durch eine Belastung der Herzschlagfolge leisten können Diese Individuen klagten deshalb sehr häufig über Herzklopfen und leichte Ermüdbarkeit Diese Erscheinungen hat bereits Stiller in seinem Buch Die asthenische Konstitutionskrankheit beschrieben Es wäre verkehrt wurde man diesen hypophysären Hochgewachsenen mit schmalen Thorax und Tropfenherz verstandnisvolles Training verbieten Ein systematisches verstandnisvolles Training auf körperliche Leistungen ist hier viel mehr angezeigt als das Erhalten vom Sport In der Tat sieht man auch daß der Kreislauf dieser Mageren sich an die erhöhte körperliche Inanspruchnahme anpaßt in dem sowohl das Schlagvolumen wie auch die Sauerstoffausnutzung in der Peripherie gesteigert wird

Neben diesen endogenen Ursachen der Magerkeit kennen wir noch einen Zustand bei Erkrankung der Nebennieren den wir mit Morbus Addison's kennen Nebenieren und der mit Magerkeit verbunden sein kann zeichnen und der mit Morbus Addison's verbunden sein kann Die Magerkeit beim Morbus Addison's ist nicht immer ausgeprägt Die Magerkeit erscheint nur dann besonders stark wenn die Ursache der Erkrankung der Nebennieren (Tuberkulose oder Tumor) den Körper konsumiert In umstehender Tabelle sind Untersuchungen zusammengestellt die F Krauß an Magersüchtigen aus



Aus dieser Tabelle ist ersichtlich daß wir bei der Magersucht in gleicher Weise wie bei der Fettsucht durch Zahlen der Stoffwechselversuche nur bei primär thyrogener Ätiologie über die Ursache der Magerkeit etwas aussagen können Die Klassifizierung der Magerkeit nach ihrer Ätiologie ist für die Praxis aus dem

1) + 2) + 3) + 4) + 5) + 6) + 7) + 8) + 9) + 10) + 11) + 12) + 13) + 14) + 15) + 16) + 17) + 18) + 19) + 20) + 21) + 22) + 23) + 24) + 25) + 26) + 27) + 28) + 29) + 30) + 31) + 32) + 33) + 34) + 35) + 36) + 37) + 38) + 39) + 40) + 41) + 42) + 43) + 44) + 45) + 46) + 47) + 48) + 49) + 50) + 51) + 52) + 53) + 54) + 55) + 56) + 57) + 58) + 59) + 60) + 61) + 62) + 63) + 64) + 65) + 66) + 67) + 68) + 69) + 70) + 71) + 72) + 73) + 74) + 75) + 76) + 77) + 78) + 79) + 80) + 81) + 82) + 83) + 84) + 85) + 86) + 87) + 88) + 89) + 90) + 91) + 92) + 93) + 94) + 95) + 96) + 97) + 98) + 99) + 100)

Typus des Patienten und aus den gleichzeitig zutage tretenden begleitenden Symptomen möglich

Sämtliche Stoffwechselkdaten der hier aufgeführten Fälle stammen von E. Krauß aus meiner Klinik

Thyreogene  
Magerkeit

1 Thyreogene Magerkeit  
Morbus Basedow Hier finden wir Exophthalmus und die von Mobius und Stellwag beschriebenen Augensymptome Schweiß Tremor Heißhunger ständige Unruhe, leichte Temperaturerhöhung Struma meist flachige harte Schilddrüse

Hypophysäre  
Magerkeit  
Hypophysäre  
Magerkeit mit  
Zeichen des  
hypophysären  
Hochwuchses

2 Hypophysäre Magerkeit  
a) Magerkeit mit Zeichen des hypophysären Hochwuchses Für diesen Typus ist charakteristisch große

Klafterbreite der Arme (die Spannweite der Arme ist normalerweise gleich Körperlänge) große Unterlänge (normal Verhältnis der Sitzhöhe [gemessen vom Scheitel bis zum Tuber ischi] zur Körperlänge wie 1:1,9) meist mehr oder minder starker Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel im obersten Drittel so daß eine leichte O Form der Oberschenkel entsteht die aber nicht durch eine Deformität der Oberschenkelknochen bedingt ist Sexualfunktion intakt Grundumsatz normal Spezifisch

Abb 29 und 30

Hypophysäre Magerkeit mit Hochwuchs 17-jähriger junger Mann In der zweiten Wachstumsperiode abnormell stark gewachsen Große Klafterbreite Große Unterlänge Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel sella turcica normal Größe 1,9 m Gewicht 67,8 kg (normaler Satz 66 kg) Steigerung gegen Standard 20% Speziell Fine Wirkung 3%

Abb 31 und 32

Hypophysäre Magerkeit mit Hochwuchs

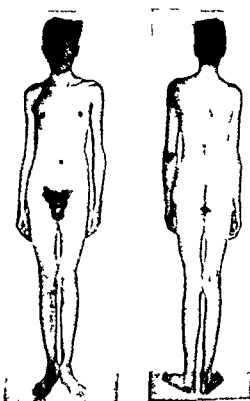


Abb 29

Abb 30

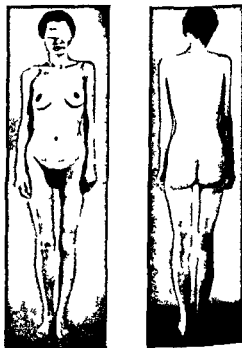


Abb 31

Abb 32



sind eine Reihe von Fällen beobachtet und publiziert worden (Falta<sup>141</sup>, Zondek<sup>142</sup>, v. Monakow<sup>152</sup>, Bostrom<sup>160</sup>, Schlagenhauser<sup>161</sup>). Bei der Autopsie fand man schwere Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, die auf Embolien entzündliche Veränderungen (Tuberkulose Lues), Blutungen zurückzuführen waren. Der Befund Simmonds daß gleichlaufend mit der Verkümmern



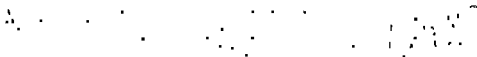
Abb. 33



Abb. 34a

Abb. 34b

Abb. 33. Cerebral hypophysäre Magerkeit mit H. w. 14. J. junger Mann v. n. 19 Jahren. Beide H. d. n. sehr klein. Penis hypoplastisch. Mager seit seiner Kindheit. Starke Disproportion 1. r. Unterlänge zur Oberlänge. Große Kälbertritte. Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel. Starke Appetitstörung.



(Abb. 33 und 34 II Medizinische Klinik München)

der Hypophyse eine Hypoplasie aller endokrinen Organe und eine Atrophie

und Blutungen. Im Vordergrund des Bildes steht eine hochgradige Abmagerung, die alle Körperteile gleichmäßig betrifft und fast zur Skelettierung des Körpers führt. Die Haut ist greisenhaft gerunzelt, kachektisch und blaß. Die Haare fallen aus, die sekundäre Geschlechtsbehaarung verschwindet. Im Gesicht tritt eine flaumartige Behaarung auf. Die Zähne werden brüchig, nicht locker und brechen

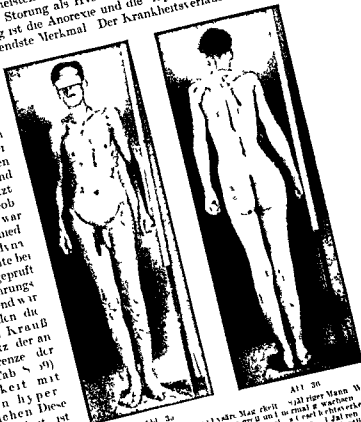
## Die Magersucht

beim Kauen ab. Die äußeren und inneren Genitalorgane atrophieren. Libido und Potenz verschwinden. Bei den meisten Patienten besteht eine psychische Störung. Sehr oft wird diese psychische Störung als Hysterie gedeutet. Neben der ganz außerordentlichen Abmagerung ist die Anorexie und die Adynamie für die atrophische Form das hervorstechendste Merkmal. Der Krankheitsverlauf kann sich

über viele Jahre erstrecken. Die Kranken gehen meistens an interkurrent auf tretenden Infektionen zu Grunde. Es wurden auch komatöse Erscheinungen (Falta) beobachtet. Der Grundumsatz ist nach den Angaben von Plaut<sup>118</sup> und /ondek<sup>119</sup> herabgesetzt. Auch in dem von mir beobachteten extremen Fall war der Grundumsatz erniedrigt. Die spezifisch dynamische Wirkung konnte bei diesem Falle nicht geprüft werden, da die Nahrungsaufnahme ungenügend war. Bei leichteren Fällen der ser Gruppe fand E. Krauß<sup>120</sup> einen Grundumsatz der unteren Grenze der Norm war (s. Tab. 5. 99).

3. Magerkeit mit epinephralen hypergenitalen Zeichen. Diese Form der Magerkeit ist außerordentlich selten. Die Körpergröße und Körperproportionen sind bei den wenig beobachteten Kranken (2 Fälle eigene Beobachtung) normal gewesen. Fettgewebe und am ganzen Körper gleichmäßig. Das charakteristische Zeichen ist eine außerordentlich starke Behaarung (Hirsutismus) am ganzen Körper. Bei Frauen ein viriler Typ der Behaarung. Bei männlichen Individuen Hyperplasie des Penis. Bei der von uns beobachteten Frau besonders stark ausgeprägte Verstärkung der Labio. Grundumsatz an der oberen Grenze der Norm oder leicht erhöht.

Hirsutismus und Hypergenitalismus finden sich sehr häufig bei Kranken mit Akromegalie. Wir grenzen aber die von uns beobachteten 2 Fälle mit Hirsutismus und Hypergenitalismus als besondere Magerkeit ab und führen sie nicht als Unterform der hypophysären Magerkeit auf, da bei unseren beiden Kranken keine eigentlichen hypophysären Zeichen vorhanden waren. Hirsutismus und Hypergenitalismus sind Zeichen einer übermäßigen Funktion der Nebennierenrinde und wurden auch bei Adenomen der Nebennierenrinde beobachtet.



Abt. 2a  
Abt. 2b  
30-jähriger Mann. War 1820 seinen 1. Lebensjahr 18 cm groß und normal behaart. Er litt an einer psychischen Störung. Wurde im Alter von 12 Jahren kastriert. Funktion des Grundumsatzes normal. Spezifische dynamische Wirkung normal. Größe 190 cm, Gewicht 50 kg. Grundumsatz 1060 cal. Spezifische dynamische Wirkung 20%.

Magerkeit mit  
epinephraler  
hypergenitalen  
Zeichen

schrieben. Es wird weiteren Beobachtungen und vor allen Dingen der Kontrolle durch Autopsien vorbehalten bleiben, ob die epinephrale, hypogonitale Form eine eigene Gruppe bildet oder ob sie der genital hypophysar bedingten Magerkeit zuzuzählen ist.



Abb. 3. Hypophysäre Magerkeit. Atrophische Form (hypophysäre Kachexie). 24jähriger Mann, 1,66 m groß, Körpergewicht 40 kg. Stärkste Anorexie und Anorexie.



Abb. 38

1936 verschwand. In 1937 Anamnese ist eine fieberhafte Infektionkrankheit angegeben. Der Abmagerung vorangegangen. Die Kranke lebt seit 7 Jahren in diesem atrophischen Zustand. 1937 beobachtete sie seit nahezu 12 Jahren auf Insulinasthik 4 Täg. Gewichts zunahme. Die Kranke verweigerte nach 3 Monaten 12 Insulindosen. Stoffwechsel: 1. Tag 4,58, 2. Tag 4,58.

Abb. 38 und 39. Hypophysäre Magerkeit. Atrophische Form (hypophysäre Kachexie). 32-jähriger Mann. Als Infanterist zum Militär eingestellt. War 1937 der fieberhaften Tripper. Aus ungeklärten Gründen trat plötzlich eine starke Abmagerung mit vollständiger Anorexie ein. Körpergewicht 65 kg. Abmagerung am ganzen Körper gleichmäßig. Die Haare sind zum Teil ausgefallen. Gesicht ein lauges, dünnes. Die Extremitäten sekundäre Geschlechtsbehaarung verschwinden. Testes vollständig geschrumpft. Adrenale Genitalien von normaler Größe. Der Kranke geht an einer 11-tägigen Insulinkur. In der Autopsie als tuberkulöse Infektion erweist. Außerordentlich stark vergrößerte Hilustrüben. Keine Anzeichen für Tuberkulose der Lunge. Die Hypophyse als Ganzes stark atrophisch. Keine Zeichen einer Blutung oder einer Embolie. Auch die übrigen endokrinen Organe klein und atrophisch. Stärkste Splenomegalie. (Medizinische Klinik München.)



Abb. 39

ebrale Magerkeit

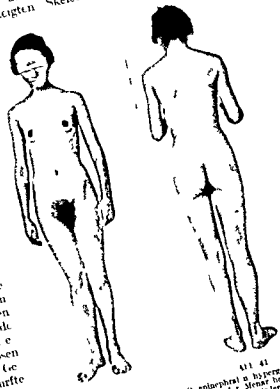
4 Cerebrale Magerkeit. Als Folgeerscheinung der Encephalitis sind gleichlaufend mit einem amyostatischen Symptomenkomplex diese Formen der Magerkeit außerordentlich selten. Ich verfüge nur über eine einzige Beobachtung.

Die Magersucht

5 Neurale Magerkeit Sehr starke Grade der Magerkeit werden bei nervösen Erkrankungen des zweiten motorischen Neurons beobachtet. Sei es daß die Erkrankung eine spinale Muskelatrophie zugrunde liegt, sei es daß die Erkrankung durch eine neuritische Muskelatrophie verursacht wird, immer beobachtet man gleichlaufend mit der Atrophie des Muskels bei diesen Erkrankungen auch einen Schwund des zum atrophischen Muskel gehörigen Fettgewebes. Die auf den Schenkel, Vorderhorn, Kranke mit spinaler Muskelatrophie, Fasern scheint daß die Erkrankung der Vorderhornzelle und der peripheren Nerven herbeiführen auch für den Schwund des Fettgewebes atologisch mitbestimmend sind. Die Magerkeit bei spinaler Muskelatrophie und bei neuritischen Erkrankungen zeigt eindeutig daß für Fettgewebe ansatz und für Fettschwund auch peripheren Momente die im Nerven gelegen sind eine maßgebende Rolle spielen.

6 Lipodystrophia progressiva

Die Lipodystrophia progressiva ist eine Krankheit welche zuerst von A. Simon<sup>12</sup> beschrieben wurde. Die Krankheit wurde von manchen Autoren in Zusammenhang mit den Lipomatosen gestellt (A. Sargb<sup>6</sup>). Die Krankheit der Lipomatosen dürfte das weiter unten beschriebene Krankheitsbild der Lipodystrophia circumscripta sein. Die Lipodystrophia progressiva Simons ist dadurch charakterisiert daß der Fettschwund ausschließlich das Gesicht, die Arme und den Oberkörper betrifft. Vom Becken nach abwärts ist der Fettschwund normal. In der Originalarbeit von Simon<sup>12</sup> sind 4 Fälle beschrieben. Als besonders charakteristisch von Simon<sup>12</sup> wird ein Kranker gefunden wurde. Als besonders starkem Hervortreten ein verstärkter Fettschwund des Gesichts mit besonders starkem Hervortreten des Musculus zygomaticus hervorheben. Es wurden Fälle von Simon<sup>12</sup> möchte ich die Skelettierung der Gelenke mit besonders starkem Hervortreten der Lipodystrophie beschrieben bei denen hyperkinetische Symptome wie bei Lipodystrophie der Stammganglien vorhanden waren. Auch bei dem von uns beobachteten Krankheitsfall bestand ein großschliger Tremor der Hände. Die Lipodystrophia Simons scheint nur bei Frauen vorzukommen. Auf eine eventuelle Gewichtszunahme betrifft nur die gesunden Körperteile. Die durch



Lipodystrophie progressiva (mon)

Abb. 40. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 41. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 42. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 43. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 44. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 45. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 46. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 47. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 48. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 49. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 50. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 51. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 52. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 53. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 54. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 55. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 56. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 57. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 58. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 59. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 60. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 61. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 62. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 63. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 64. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 65. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 66. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 67. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 68. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 69. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 70. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 71. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 72. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 73. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 74. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 75. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 76. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 77. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 78. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 79. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 80. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 81. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 82. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 83. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 84. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 85. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 86. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 87. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 88. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 89. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 90. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 91. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 92. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 93. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 94. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 95. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 96. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 97. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 98. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 99. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen. Abb. 100. Magerkeit mit epileptischen Hyperkinesen.



Simons ausgeführte neurologische Untersuchung hat außer dem vollständigen Fettschwund keine neurologischen Veränderungen an den Nerven des Unterhautzellgewebes ergeben. Der Grundumsatz ist normal. Die Ätiologie dieser Krankheit ist bisher ungeklärt. Simons glaubt für den regionalen Fettschwund das Nervensystem verantwortlich machen und die Krankheit in die Gruppe der Trophoneurosen einreihen zu können. Die von A. Sarbó und an unserem Falle beobachteten hyperkinetischen Syndrome deuten auf eine Mitbeteiligung



Abb. 42



Abb. 43

Die Abbildung zeigt die Krankheit im unteren Teil der Haut. Die Haut ist dünn und hängt in tiefen Falten über der fettatrophischen Unterlage. Man kann sie wie eine Gummimembran abziehen. Der Kranke bleibt leicht mit diesen Hautfalten hängen, so daß die papierdünne, atrophische Haut leicht einreißt. Die Lipatrophie tritt besonders an den Stellen der Reibung der Kleidung ausgesetzt sind, am Kragenknopfchen, an den unteren Enden der Schulterblätter, am Steiß und an den Gesäßfalten auf. In der

der Stammangehen hin. Es scheint aber fraglich, inwieweit diese Beobachtungen mit der Ätiologie der Lipodystrophie zusammenhängen.

Lipatrophia  
circumscripta.

7 Lipatrophia circumscripta. Als Lipatrophia circumscripta mochten wir eine Krankheit bezeichnen, bei der man an umschriebenen Stellen der Körperhaut einen vollständigen Schwund des Fettgewebes findet. Diese Teile der Haut sind gegen die normalen umgebenden Hautteile deutlich abgesetzt. Die Haut hängt in tiefen Falten über der fettatrophischen Unterlage. Man kann sie wie eine Gummimembran abziehen. Der Kranke bleibt leicht mit diesen Hautfalten hängen, so daß die papierdünne, atrophische Haut leicht einreißt. Die Lipatrophie tritt besonders an den Stellen der Reibung der Kleidung ausgesetzt sind, am Kragenknopfchen, an den unteren Enden der Schulterblätter, am Steiß und an den Gesäßfalten auf. In der

## Die Magersucht

dermatologischen Literatur sind vereinzelte Fälle von Gummihaut (Cutis laxa) beschrieben die mit dem Krankheitsbild der Lipatrophia circumscripta identisch sein dürften. M. Bielschowsky hat auf unsere Veranlassung die Haut und das subcutane Gewebe mikroskopisch untersucht und deutliche Veränderungen an den Hautnerven im Sinne einer fibromatösen Entartung gefunden. Es ist möglich daß dieses Krankheitsbild der Lipatrophia circumscripta in gegen stützlichen Beziehungen steht zu den Lipomatosen.



Abb. 3

Abb. 3 u. 4. Lipatrophia circumscripta. Abb. 3 zeigt den Rücken einer Patientin, die an dieser Stelle eine Hautveränderung aufweist, die als Lipatrophia circumscripta bezeichnet wird. Abb. 4 zeigt eine ähnliche Veränderung an der Hand. Die Abbildungen sind als Beispiele für die klinische Manifestation der Lipatrophia circumscripta dargestellt.



Abb. 4

Die allgemeindiatetischen Gesichtspunkte für die Behandlung der Magersucht müssen von der Calorienrechnung ausgehen. Dem mageren Kranken ist eine Kost zu reichen die nicht nur über das Calorienmaß des Istgewichts geht sondern die nicht möglich ist sogar das Calorienmaß des Sollgewichts überschreitet. Hinsichtlich der Calorienträger ist besonders zu berücksichtigen daß die Hauptmenge der kalorienreichen Nahrung in Form von Kohlenhydraten und Fett gegeben werden muß. Die Eiweißmengen wählt man am besten nicht zu hoch. Es sind mindestens 2 g Eiweiß pro Kilogramm Istgewicht zu reichen. Die übrigen Calorien deckt man zur Hälfte mit Kohlenhydraten und einviertel Hälfte mit Fett ab. (Abb. 3 u. 4)

Therapie bei Magersucht

mit Fett. Es ist hier nicht der Platz, um Kostvorschriften ausführlich zu ertorn. Es seien nur die allgemeinen Gesichtspunkte angegeben und gesagt, daß das Wesentlichste die überreiche Zufuhr an Kohlenhydraten ist. Die Leber muß mit Glucogen ausgestopft werden, um eine Mast zu ermöglichen. Solange die Leber glucogenarm ist, wird Fett aus den Depots zur Leber abwandern. Die geeignetste Form der Kohlenhydratzufuhr ist der Haferbrei, der mit süßer Sahne angerührt ist (Porridge). Dieser Brei wird in möglichst großen Mengen zum Frühstück und zur Nachmittagszeit außerhalb der beiden Hauptmahlzeiten gegeben. An Stelle des Hafersahnebreies kann man Reis, Griesbreie geben, auch Kartoffelbrei und Mehlknödeln jeder Art mit reichlich Butter können zur Abwechslung gegeben werden. Milch allein, welche so oft als Mastmittel

**Kohlenhydratmahlzeiten.** Auf die gleichzeitige Zufuhr von frischen Gemüsen und Salaten ist wegen des Vitamingehaltes auch bei Mastkuren besonderer Wert zu legen.

Bei Basedow-Kranken ist die Diätetik die gleiche wie bei einer gewöhnlichen Mastkur. Auch hier soll man noch mehr als bei einer Mastkur darauf bedacht sein, die Eiweißmengen nicht allzu hoch zu setzen, da sonst der an und für sich hohe Umsatz noch weiter in die Höhe getrieben wird. Auch hier werden 2 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht genügen, um die Körpersubstanz vor Einschmelzung zu schützen.

Medikamente  
bei Mastkuren

Die diätetischen Mastkuren hat man durch gleichzeitige Gaben von Arsen und Chinin zu unterstützen versucht. Das Chinin soll den Umsatz etwas dämpfen, das Arsen den Ansatz erleichtern. Pillen mit 0,1 Chinin muriat, Acid arsenicos und Strychnin sulfuric ad 0,0005 werden 2—3mal täglich gegeben. Durch Bittermittel, Tinct chin compos oder etwas Wermut vor den Mahlzeiten kann der Appetit angeregt werden.

Insulinmastkur

Die gewöhnlichen Mastkuren sind durch die Angaben von Falta<sup>14</sup>, welcher die Applikation von Insulin mit gleichzeitiger, reichlicher Kohlenhydratzufuhr empfahl, um eine wertvolle Maßnahme bereichert worden. Wir haben bereits früher ausgeführt, daß reichliche Insulinproduktion des Pankreas bei reichlicher Kohlenhydratzufuhr die Leber mit Glucogen anfüllt und daß durch eine Fettleibigkeit herbeiführen kann. Dieser Gesichtspunkt gilt durch die künstliche Insulinzuführung für die Praxis der Mastkuren. Zweifellos wird nach den Angaben der verschiedensten Autoren neben der Glucogenbildung durch das Insulin auch Wasser im Körper retiniert, doch sind die Gewichtszunahmen nach Insulinkuren so groß, daß sie nicht allein durch Wasserretention erklärt werden können. Gewichts-  
zunahme verursacht. Bei der Einwirkung auf die Höhe dadurch die Möglichkeit der gesicht, daß die Gewichtszunahme zurückgeht, ist nicht zutreffend. Manchmal sieht man nach Absetzen des Insulins eine Gewichtsabnahme um einige Pfund (Wasser). Die Hauptmenge des angemasteten Gewichts bleibt nach unseren Erfahrungen bestehen. Besonders wertvoll ist es, daß die Patienten, welche unter Insulin gelernt haben, wieder eine große Nahrungsmenge zuzuführen auch nach dem Absetzen des Insulins ihren Appetit in den meisten Fällen behalten. Bei der Insulinmastkur gehen wir in der Regel so vor, daß wir dem Patienten eine ihrem Sollgewicht entsprechende Kost aufschreiben und zu dieser Kost noch zum Frühstück und zum

Literaturverzeichnis

**Literaturverzeichnis**

[illegible]

## Einzelarbeiten

- (I) *à l'air et*  
 1862 —  
 Die orga  
 (I) Bidt  
 (5) Voit  
 (1866)  
 Wärmeökonomie der Tiere Göttingen 1848 — (9) Meeh, K. Z Biol 15, 425 (1879) —  
 (10) Hölblin H v Arch Physiol 1888, 339 — (II) Pfaunder, M. Z Kinderheilk  
 r, M v Sitzgsber bayer Akad  
 us, D, u E F Du Bois Proc  
 ch int Med 15 868 (1915) 17  
 biometric study of basal meta  
 — Abdruck der Tabellen s auch  
 e E Die pathologische Pheno-



F H Lewy Ebenda 26, 95 (1922) — Dresel, K Ebenda 37, 373 (1923) —  
 (133) Leschke, E. Kongr inn Med 1913, 1921, 140, 1922, 348, Dtsch med Wschr  
 1920, 959, 996, Z klin Med 1919, 87 — Internationaler ärztlicher Fortbildungskurs  
 Jena G Fischer 1928 — Leschke u Citron Z exper. Path 1913, 14 — Leschke u  
 F Schmalz Ebenda 19, 58 (1917) — (134) Loewy u Richter Arch Physiol 1899

41 (1920) —  
 S 316 Jena  
 Die Fettsucht  
 (146) Fröhli  
 Hypophyse

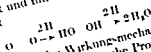
852, 1919, Nr  
 Wien 1910, 2.  
 — (158) Ad

bodies London 1835 — (159) Monakow, P v Schweiz Arch Nervenheilk 8, 200  
 (1921) — (160) Bostroem, A Med Klin 1908, Nr 28 — (161) Schlagenhauer  
 Virchows Arch 222, 249 (1916) — (162) Simons Z Neur 5, 29 (1911); 19, 377 (1913)

## II. Oxydationen und Reduktionen im Organismus.

Die Pflanzen vermögen aus dem chemisch stabilen System von Kohlensäure und Wasser unter der Einwirkung von Licht Stoffe von erheblicher potentieller Energie zu erzeugen. Der tierische Organismus bezieht seine Energie aus der potentiellen Energie solcher hochmolekularer Stoffe in dem er sie wieder in Kohlensäure und Wasser zurückverwandelt. Das System der hochmolekularen Stoffe ist trotz ihrer großen potentiellen Energie chemisch sehr stabil. Diese Eigenschaft ist nötig, da sonst Energien frei würden, ohne daß sie für den Organismus erforderlich wären. Der molekulare Sauerstoff der Atmosphäre ist nicht in der Lage, bei gewöhnlicher Temperatur mit Zucker, Aminosäuren und Fettsäuren in Reaktion zu treten. Nur bei sehr hohen Temperaturen würde sich der innere Widerstand der Zellstoffwechsel im Organismus vollziehen, gegenwärtig überwinden lassen. Hier muß der innere Widerstand durch besonders sich bei niederen Temperaturen mit Sauerstoff entgegenstellen. Diese Funktionen der Reaktion dieser Substanzen mit Sauerstoff werden durch katalysatoren und Fermente ausgelöst. Funktionen des Zellstoffwechsels werden durch katalysatoren und Fermente ausgelöst.

Schon seit langem beschäftigt die Forscher das Problem, auf welche Weise der Sauerstoff im Organismus zur Reaktion gezwungen wird. Man nahm an, daß der gewöhnliche molekulare Sauerstoff erst in den atomaren Zustand gehen mußte, um reaktionsfähiger zu sein. Man sprach auch von einem Sauerstoff der in statu nascendi die zelluläre Oxydation ermöglichte. Mit diesen Worten sind gewisse begriffliche Vorstellungen umschrieben, aber keine realen Definitionen gegeben. Nach unseren heutigen Vorstellungen ist es wohl am wahrscheinlichsten, daß der aktive Sauerstoff seine Wertigkeit durch seine elektrische Ladung ändert. Soweit dieser Vorgang fermentativer Natur ist, oder Ladungsänderung sein. Inwieweit dieser Vorgang fermentativer Natur ist, oder rein katalytisch, beschleunigung chemischer Vorgänge außerhalb der chemischen Ablauf der vitalen Oxydation muß sich aufbau auf Beobachtungen die über die katalytische Beschleunigung chemischer Vorgänge außerhalb der Zelle gemacht worden sind. Das einfachste Beispiel dafür ist die Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff zu Wasser. Die Verbrennung des Wasserstoffs zu Wasser verläuft mit einer unmeßbaren Geschwindigkeit. Durch fein verteiltes Platin vollzieht sich die Vereinigung rasch. Die frühere Ansicht, daß das Platin den Sauerstoff zu einem höheren Oxyd bindet und so die Reaktion auslöse, erwies sich als unrichtig. Man erkannte, daß das Platin den Wasserstoff in eine reaktionsfähige Form bringt und ihn indirekt mit Sauerstoff zu einem Hydroperoxid zusammentreten läßt.

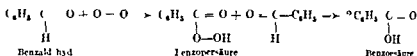


Diese grundlegende Vorstellung des Wirkungsmechanismus eines anorganischen Katalysators ist richtunggebend für katalytische Prozesse im Tierleben geworden (s. später Wielands Theorie).



## Autoxydation

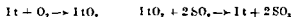
Wenn wir der historischen Entwicklung der Vorstellung der sog. Aktivierung des Sauerstoffs nachgehen so müssen wir an erster Stelle die Namen Schönbein<sup>1</sup> und Engler<sup>2</sup> nennen welche sich mit der Sauerstoffaktivierung durch Terpentinol und mit der Autoxydation von Aldehyden befaßten. Als Beispiel sei die Autoxydation des Benzaldehyds formuliert



Es handelt sich hierbei um eine Anlagerung von  $\text{O}_2$  an eine  $-\text{C}=\text{C}=\text{O}$  Bindung. Das entstehende organische Peroxyd vermag ein zweites Molekül Aldehyd in Benzoesäure überzuführen oder auch andere Oxydationen auszuführen. Im intermediären Stoffwechsel ist die Bildung derartiger Peroxyde durchaus möglich. Jedoch ist anzuwenden, daß sich das Substrat sehr bald in sich selbst erschöpfen würde.

## Katalytische Oxydation

Man hat versucht den vitalen Verbrennungsprozeß als Übertragungskatalyse gewisser Metalle und Metallsalze zu charakterisieren. Maßgebend für diese Vorstellung ist ein einfaches Beispiel aus der anorganischen Chemie, der Verlauf des Schwefelsäurekontaktprozesses, in dem Platin das Kontaktmetall ist



Das Platin vereinigt sich mit Sauerstoff zu einem Oxyd. Das Platinoxyd gibt seinen Sauerstoff auf die schweflige Säure ab, indem es die zu Schwefelsäure oxydiert und sich selbst wieder zum metallischen Katalysator regeneriert.

Die katalytische Wirkung von Platin beruht auf der Übertragung von Sauerstoff auf die zu oxydierende Substanz. In ähnlicher Weise können auch andere Metalle als Katalysatoren wirken. So zeigen z. B. Mangan- und Eisenverbindungen eine katalytische Wirkung auf die Oxydation von organischen Verbindungen. Obgleich diese Verbindungen übergehen können man doch von einer katalytischen Wirkung sprechen.

nicht mehr unter Sauerstoffabgabe in Ferrosalz übergeht. Warburg sah die Möglichkeit, daß es sich um eine Sauerstoffkatalyse durch Eisen handelt, wie sie in der Zelle eine Rolle spielen könnte. Erst dann sprechen wir von Bedingungen, wenn gefunden werden, unter denen Ferrihydroxyd oder seine Salze den gesamten aufgenommenen Sauerstoff in aktiver Form wieder abgeben, also zweiwertiges Eisen zurückgebildet wird. Bisher ist dies nur mit organischen Verbindungen wie Lecithin, Linolensäure und Sauerstoff gegenüber dem obigen Substraten zu übertragen. Der (Ferro)salzbildung zum Stillstand. Dieser Versuch gibt neben anderen Möglichkeiten die Grundlagen ab für die Theorie der Oxydation, die O. Warburg für die tierische Oxydation aufstellte. Nach den Vorstellungen von Warburg werden die Substanzen in der Zelle verbrannt, nachdem sie durch Adsorption an der eisenhaltigen Gerüstsubstanz festgehalten und dort von dem am Eisen aktivierten Sauerstoff gleich wie durch ein Oxydationsmittel von hohem Potential verbrannt werden. Diese Gedankengänge Warburgs bauen sich auf folgende umfangreiche experimentelle Untersuchungen auf. Warburg<sup>7</sup> konnte zeigen

## Warburgs Theorie

Warburgs Theorie

# Oxydationen und Redaktionen im Organismus

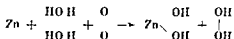
daß der Sitz der Atmung die feste Gerüstsubstanz der Zelle ist Nach der Zerstörung der formativen Gestalt der Zelle läßt sich diese feste Gerüstsubstanz ab zentrifugieren und ihre Atmung erweisen In Modellversuchen mit Tierkohle die sich an die Versuche von Freundlich<sup>8</sup> anlehnen konnte Warburg<sup>9</sup> die Atmung der Gerüstsubstanz reproduzieren An Tierkohle können Aminosäuren zu Kohlen saure Wasser und Ammoniak verbrannt werden an der wirksamen Gerüst substanz konnten im Reagenzglas Aminosäuren ebenfalls verbrannt werden In sehr schönen Versuchen konnte Warburg<sup>10</sup> zeigen daß homologe Reihen von narkotisierenden Stoffen die Atmung der Gerüstsubstanz und die Atmung an der Tierkohle in gleicher Weise hemmen Nach Warburg wird können an die Versuche die wirksame Oberfläche durch das Narkotikum durch Verdrängung adsorption blockiert Die Stoffe die verbrannt werden so daß die Oxydations Reaktionstelle nicht hinkommen Das Narkotikum kann seinerseits wieder durch Verdrängung oder Flution beseitigt werden so daß die antikatalytische Wirkung der Blausäure Die atmungslähmende Wirkung der Blausäure hemmung ein reversibler Vorgang ist Ganz anders gestaltet sich die antikatalytische Wirkung der Blausäure Die atmungslähmende Wirkung der Blausäure geschieht in Konzentrationen die bei 1000 bis 10000 liegen Sie ist also viel zu klein um durch eine Verdrängung erklärt werden zu können Warburg<sup>11</sup> erklärt die Hemmung durch Blausäure durch eine chemische Veränderung des Eisengehalts auf den cyanvergifteten Katalysator zeigte eine Erholung des Katalysators Die Vermutung daß die katalytische Wirkung der Kohle eine Funktion ihres Eisengehalts hat eine große Oxydationsgeschwindigkeit als Bluthohle kleines Eisengehalt hat eine große Eisengehalt Die Hemmung durch Blausäure tritt an dem Zuckerkohlepräparat nicht ein Warburg<sup>12</sup> zieht den Schluß daß das Eisen das Substrat der Sauerstoffaktivierung ist

Wieand<sup>4</sup> macht folgende Einwände gegen die Warburgsche Theorie Die rein anorganisch katalytische Wirkung des Eisens die man aus den Reagenzglas Versuchen kennt bliebe weit hinter der katalytischen Wirkung zurück Die Warburg für das Eisen in der Zelle annimmt Außer den bereits oben angeführten Substraten Terpentinol Linolensäure und Weinsäure konnten weder Traubenzucker noch Fettsäuren einer oxydativen Eisenkatalyse mit Erfolg unterworfen werden Andererseits sind aber gerade diejenigen Substanzen die im Warburg sehen Modellversuch und im Reagenzglasversuch besonders leicht oxydiert werden wie Oxalsäure Ameisensäure Pohrzucker in der Zelle oxydieren wirkungen gegenüber besonders widerstandsfähig Ganz besonders wichtig dürfte der Einwand Wieands sein daß die auswählende Moment bei den vitalen Oxydationen das besonders hinsichtlich der Konfiguration des zu oxydierenden Substrates zur Geltung kommt bei der Warburgschen Vorstellung der Wahl des Eisens katalyse keine Berücksichtigung findet Die Zelle ist kein Ofen in dem alles willkürlich verbrannt wird Die bestehende Ähnlichkeit der Struktur der antikatalytischen Eisensäure am ein enthaltenen Tierkohlemolekül verliert an Beweis stanz mit der Wirkung der Blausäure auch die alkoholische Gärung (hier ist Kraft durch die Tatsache daß Blausäure die katalytische Zersetzung von Hydroperoxyd kein Eisen vorhanden) und an die katalytischen im homogenen System wie die durch Platin verringert Sogar Reaktionen werden schon durch Spuren von Blausäure gehemmt Wieand glaubt daß wir bis heute keine durchgreifende Erklärung für die antikatalytische Wirkung der Blausäure kennen bis heute nicht zu der Annahme führen daß die Oxydationsvorgänge in der Zelle lediglich nur durch

eine adsorptive Eisenkatalyse an der Gerüstsubstanz sich vollziehen und ganz der Einwirkung von Fermenten entraten könnten

Wielands  
Theorie der  
Oxydation

Wieland knüpft in seinen Betrachtungen über den Mechanismus der vitalen Oxydation an die Vorstellungen an, die erstmals von Hoppe-Seyler konzipiert und von Moritz Traube klarer definiert wurden. Hoppe-Seyler<sup>13</sup> meinte, daß analog wie beim Faulnisprozeß die Aktivierung des Sauerstoffs durch primär gebildeten Wasserstoff geschehe. Moritz Traube<sup>14</sup> konnte zeigen, daß der aktive Sauerstoff nichts anderes als das als Zwischenprodukt auftretende Hydroperoxyd ist. Das Elementarbeispiel für diese Erkenntnis war die Autoxydation von Zink bei Gegenwart von Wasser:



Derartige Reaktionen werden gekoppelte Reaktionen genannt. Der elementare

tonung zu binden vermag als sog. Wasserstoffacceptor leisten.

Batelli und Stern<sup>15</sup> die

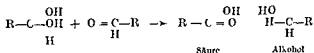
Mechanismus der Oxydation in

Vorstellungen, indem sie die in

Oxydation betrachten. Aber erst Wieland<sup>16</sup> hat in systematischer Weise zu zeigen versucht, daß das eigentliche Oxydationsmittel die Hydroxylgruppe des Wassers ist und daß nur ein geeigneter Acceptor für das restierende Wasserstoffion des Wassers vorhanden sein muß, um die Hydroxylgruppe für den Oxydationsvorgang frei zu machen. Wielands Theorie erfordert aber nicht nur einen Wasserstoffacceptor, sondern als erstes ein Ferment, das durch auswählende Fermentwirkung Wasserstoff im Reaktionsobjekt reaktionsfähig und zur Übertragung auf molekularen Sauerstoff geeignet macht. Die Wielandsche Theorie setzt also einen auswählenden Fermentmechanismus (Dehydrase) und einen Wasserstoffacceptor voraus.

Als Stütze dieser Auffassung führt Wieland folgende biologische Beobachtungen auf. Bei der Essigsäuregärung läßt sich unter Abschluß von Sauerstoff Chinon oder Methylenblau als Wasserstoffacceptor verwenden<sup>17</sup>. Es entsteht die der gebildeten Essigsäure äquivalente Menge Hydrochinon bzw. Leukomethylenblau. Auch Traubenzucker kann unter ähnlichen Bedingungen mit Chinon oder Methylenblau zu Kohlensäure dehydriert werden. Das von Schardinger<sup>18</sup> - Säure bei Versuch durfte

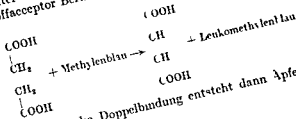
der Dehydrierungsmechanismus (Enzym) und Wasserstoffacceptor den Reaktionsverlauf erklären. Überläßt man den Aldehyd allein dem Einfluß des Milcheinzymes, so entsteht der entsprechende Alkohol und die entsprechende Säure (Cannizzarosche Reaktion), wobei der Aldehyd selbst als Wasserstoffacceptor auftritt:



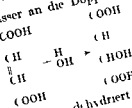
Diese Reaktion dürfte, wie besonders Parnas<sup>20</sup> gezeigt hat, im Muskel eine Rolle spielen. Als besonders schönes Beispiel der Dehydrierung gesättigter Kohlenstoffverbindungen sind die Experimente von Thunberg zu nennen.

# Oxydationen und Reduktionen im Organismus

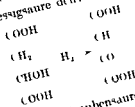
Thunberg<sup>21</sup> konnte unter Sauerstoffabschluß aber bei Gegenwart von Methylblau als Wasserstoffacceptor Bernsteinsäure im Muskelgewebe zur Fumarsäure dehydrieren



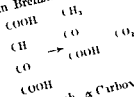
Durch Addition von Wasser an die Doppelbindung entsteht dann Äpfelsäure



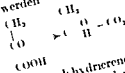
Äpfelsäure wird wieder zur Oxalessäure dehydriert



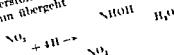
Oxalessäure zerfällt in Brenztraubensäure und Kohlensäure



Brenztraubensäure kann durch α-Carboxylasewirkung zu Kohlensäure und Acetaldehyd abgebaut werden



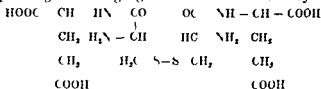
Ein Hinweis daß durch das dehydrierende Ferment eine Auswahl stattfindet können wir darin erblicken daß von den beiden optisch aktiven Weinsäuren nur die linksdrehende Weinsäure auf die skizzierte Weise dehydriert werden kann. Fernerhin konnte Meyerhof<sup>22</sup> zeigen daß die Atmungskurven der Zellsubstanz in Sauerstoff parallel mit den Atmungskurven in Methylblau gehen. Auch die Hemmung durch verschiedene Narkotica zeigt eine Parallelität in den beiden Kurven. Lipshitz<sup>23</sup> ersetzte das Methylblau durch m-Dinitrobenzol und sah daß dieser Wasserstoffacceptor durch Aufnahme von 4 H-Atomen in Nitrophenylhydroxylamin übergeht



Die von Lipschitz<sup>23</sup> festgestellte Tatsache, daß die Stoffabschluß als von Waterman<sup>24</sup> festgestellt wurde, daß die Atmungskette der Atmung

Nach den Un-

gruppe des Cystins eine besondere Rolle als Wasserstoffacceptor zuzukommen. Die Disulfidbindung  $-S-S-$  geht in  $-SHHS-$  über. Hopkins konnte zeigen, daß der reduzierende Stoff, welcher sich durch die charakteristische Gruppenreaktion der Mercaptane mit Nitroprussidnatrium zu erkennen gibt, aus einer peptidartigen Vereinigung der Glutaminsäure mit Cystin besteht:



Dieses Peptid, das Hopkins Glutathion nannte, konnte in jedem zellhaltigen Material in Hefe, im Muskelgewebe nachgewiesen werden. Das Glutathion spielt sicher bei der Dehydrierung eine wesentliche Rolle. Jedoch ist seine Anwesenheit für einen Dehydrierungsprozeß in der Zelle nicht unbedingt erforderlich. Bei den oben angeführten Untersuchungen von Thunberg<sup>21</sup> (Dehydrierung der Bernsteinsäure) wurde die Abwesenheit des Glutathions in dem Untersuchungs-substrat festgestellt. Die Theorie der Dehydrierung schließt einen Oxydations- und Reduktionsprozeß korrelativ zusammen. Von diesem Gesichtspunkt aus verläuft die Oxydation durch gleichzeitigen Wasserstoffentzug. Nach Wieland sind deshalb die Bezeichnungen Oxydase und Reductase mit einem dehydrieren den Ferment identisch.

3 im Gewebe  
nicht wieder  
Der zweite  
ist die Tat

sache, daß auch Hydroperoxyd, das nach dem Schema der Dehydrierung entstehen muß als Stoffwechselprodukt der Zelle, bisher nicht nachgewiesen ist. Wir wissen aber, daß alle Zellen, die atmen, die Fähigkeit besitzen, Hydroperoxyd mit großer Geschwindigkeit in Sauerstoff und Wasser zu zerlegen. Derartige Fermente, die Hydroperoxyd zerlegen und die bei anaeroben Organismen nicht gefunden werden, heißt man Katalasen. Die Katalasen schützen die Zelle vor einer übermäßigen Ansammlung von Hydroperoxyd und machen gleichzeitig aus dem zur Oxydation nicht benötigten Peroxyd wieder molekularen Sauerstoff frei, der von neuem als Wasserstoffacceptor dienen kann. So fügt sich nach Wieland die Anwesenheit von Katalasen in den Zellen zwanglos in den Wielandschen Vorstellungskreis. Für die gekoppelten Oxydo-Reduktionsvorgänge in den Zellen sind somit nach Wieland ein Wasserstoffacceptor und zwei Fermente, Dehydrogenase und Katalase, nötig.

Neben den Katalasen kommen noch andere spezifische Oxydationsfermente in den Zellen vor. Hier sind die von Bach<sup>26</sup> studierten Peroxydasen, die hauptsächlich in Pflanzenzellen gefunden wurden, zu nennen. Sie beschleunigen die Oxydation mehrwertiger Phenole. In neuerer Zeit haben Willstätter und Pollinger<sup>27</sup> Einheiten für die Peroxydasebestimmungen angegeben. Als spezifische oxylierende Fermente sind noch die Tyrosinase und die Purinoxidasen zu nennen.

Der oxydative Abbau der Nahrungsstoffe verläuft nach den vorgetragenen Anschauungen der verschiedenen Autoren sicherlich nicht nur auf einem Wege.

Zweifelloso verfügt der Organismus über eine Reihe von Wegen um durch Oxydation sich die potentielle Energie der Nahrungsstoffe für den Kraftwechsel nutzbar zu machen. Die Metallkatalyse im Sinne Warburgs der Dehydrierungsmechanismus wie ihn Wieland postuliert und auch die Wirkung von speziellen Oxydationsfermenten können Wege sein die gleichzeitig und unabhängig von einander für den oxydativen Abbau der Nahrung Substanz in der Zelle in Frage kommen. Sicherlich ist der oxydative Abbau eine Stufenreaktion die durch die Wirkung auswählender Fermente gebahnt wird.

Für die pathologischen Erscheinungen des Zellstoffwechsels ist zu sagen daß wir bis heute keine Krankheitsgruppe kennen die durch eine krankhafte Abartung der Oxydationsenergie hervorgerufen wäre. Eine derartige Abartung der Oxydationsenergie wäre in dem von den Franzosen geprägten Begriffen Palatissiment de la nutrition gegeben worunter sich die französischen Autoren eine verringerte Fähigkeit die Nahrung oxydativ abzubauen vorstellen. Aus den tatsächlichen Befunden und den experimentellen Überlegungen der verschiedenen Forscher die in diesem Kapitel zusammengetragen sind ist diese Hypothese des Vorhandenseins einer konstitutionell bedingten Oxydationsmangelung als Krankheitsursache unwahrscheinlich.

Literaturverzeichnis

Batelli u Stern Fr. Physiol 10 31 (1910) Dakin H D Oxydation of  
Reductions in animal body Land n. Lehmann (Green & Co) 13-1 2 Ausg. 1922 —  
Engler u Weißberg, Kritische Studien über die Verringerung der Aut oxydation Braun  
schweig 1904 — Gottschalk A n Oppenheimer Handb. d. d. Biochemie 2 Aufl  
2 S 535 1925 — Lipschütz W Fehlbildung des 6,2 13 5 Wieland H Fr. Physiol  
20 477 (1922) — Mechanismus der Oxydation und Reduktion in der lebenden Substanz  
in Oppenheimer Handb. d. d. Biochemie 2 Aufl 2 S 2 — 1925

Einzelsarbeiten

(1) Schönbein Chr Fr. Polymers Ann 66 171 (1845) (-) Engler u Weißberg  
zusammenfassend Darstellung n (3) Man h t W Zusammenfassende  
Darstellungen (2) — (5) Warburg O H S / 92 -31 (1914) (7) Warburg O  
Frz. Physiol 14 2-3 (1914) (1) Warburg O H S / 92 -31 (1914) (7) Warburg O  
7 Elektrochem 28 70 (1922) (2) Warburg O H S / 92 -31 (1914) (7) Warburg O  
(8) Freundlich H Kapillarchemie (19) H S / 69 45- (1910) 70 413 (1911) Warburg O  
Arch 15 77 (1914) (10) H S / 69 45- (1910) 70 413 (1911) Warburg O  
u Wiesel Pflügers Arch 144 46 (1913) (11) H S / 69 45- (1910) 70 413 (1911) Warburg O  
(1923) — (12) H S / 92 231 (1914) (13) Batelli u Stern Soc. Biol. 183 144 (1920) —  
Handb. d. d. Biochemie 1 Aufl Fr. Biol. 13 171 (1913) (14) Traube M Ber. d.  
6 J 2121 (1882) 18 1877 (1885) (15) Batelli u Stern Soc. Biol. 183 144 (1920) —  
(16) Wieland H Fr. Physiol 20 477 (1922) (17) Thunberg A Skand. Arch. Physiol 170 3- (1915)  
dinger / Unters. Nahrungsmittel / physik. Chem. 70 31 (1909) (18) Parnas J  
(19) Bredig G u Sommer (20) Thunberg A Skand. Arch. Physiol 170 3- (1915)  
Bleil 2 28 274 (1910) (21) Thunberg A Skand. Arch. Physiol 170 3- (1915)  
40 1 (1920) — (22) Meyerh. H S / 109 183 (1920) Lipschütz W u G. Hertwig  
(23) Lipschütz W H S / 109 183 (1920) Lipschütz W u G. Hertwig  
Müllers Arch 191 1 33 (1921) (24) H. Kohn H. Kohn u H. Kohn  
(1911) — (25) Waterman J L 250 (1921) (26) H. Kohn H. Kohn u H. Kohn  
F. G. Biochemie J L 250 (1921) (27) H. Kohn H. Kohn u H. Kohn  
et 57 (1922) — Dix n M u H. Kohn u H. Kohn  
(28) Bach L u Batelli u Stern Ann 416 21 (1917) Willstätter P u A. St. H. L. 2  
4 (1921) — Willstätter P u A. St. H. L. 2 4 (1921) Willstätter P u A. St. H. L. 2  
Mal par palatissiment de la nutrition S. G. Laro 1900

### III. Der Eiweißstoffwechsel.

#### A. Chemie und Physiologie der Eiweißkörper.

Die stoffliche  
Bedeutung des  
Eiweißes

Die Darstellung des Gesamtstoffwechsels in dem vorhergehenden Abschnitt ging rein von energetischen und dynamischen Gesichtspunkten aus. Ihr hat nunmehr die stoffliche Betrachtungsweise zu folgen. Was man unter stofflicher Betrachtung des Stoffwechsels versteht, tritt in folgender Überlegung zutage. Es ist richtig, daß nach dem Rubnerschen Isodynamiegesetz Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett sich wechselseitig nach ihrem Brennwert vertreten können. Es ist aber einseitig im henden Brennmaterials nicht nur, sondern es kommt eben muß auch Brennmateriale vorhanden sein. Mit anderen Worten: in jedem dieser Brennstoffe sind gewisse Bruchstücke vorhanden, die der Organismus nicht wechselseitig bilden kann und auf deren Zufuhr er aus stofflichen Gründen angewiesen ist. Am deutlichsten tritt uns der stoffliche Mindestbedarf beim Eiweiß entgegen. Diesen Stoffwechsel im engeren Sinne kann man nur dann vom Aufbau der im Organismus zum Auf- und kennt und ihr Schicksal von der Aufnahme.

In dieser Betrachtungsweise soll zunächst der Stoffwechsel der Eiweißkörper der Proteine abgehandelt werden. Wenn ich an die Spitze der Darstellung des Stoffwechsels der Eiweißkörper den strukturellen Aufbau des Eiweißmoleküls und die einzelnen Bruchstücke des Eiweißmoleküls bespreche, so greife ich durch diese Art der Darstellung der geschichtlichen Entwicklung der Proteinforschung vor, indem ich die letzten Forschungsergebnisse an den Anfang stelle. Aber es scheint mir, daß dadurch dieses überaus schwierige Gebiet verständlicher und zugleich bei dem Leser das Interesse für das Studium der Chemie der Lebensvorgänge gesteigert wird. Es gibt nichts Faszinierenderes als gerade das Gebiet der Eiweißforschung, bei dem allmählich ein Schleier nach dem anderen

1

Durch die genialen Arbeiten F. Fischers<sup>1</sup> wissen wir, daß das Proteinmolekül sich aus Aminosäuren aufbaut. W. H. Wollaston<sup>2</sup> hat als erster (1810) aus Blasensteinen Cystin isoliert. Braconnot<sup>3</sup> hat durch Kochen von Leim mit Säuren Glykokoll dargestellt. Diesen Entdeckungen folgten eine Reihe anderer Aminosäuren. Es ist aber F. Fischers Verdienst, ihren Zusammenhang mit den Proteinen geklärt zu haben. Schützenberger<sup>4</sup> spaltete die verschiedensten Proteine mit Säuren auf. Die Proteine zerfielen dann unter Wasser

# Der Eiweißstoffwechsel Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

aufnahme in Aminosäuren (daher der Name Hydrolyse für diesen Spaltungsvorgang). Durch Veresterung dieses Hydrolysen gemisches gelang es Fischer die einzelnen Ester durch ihre verschiedene Wasserlöslichkeit zu trennen. Die gleiche Aufspaltung wie durch Säuren im Reagenzglas erleidet das Eiweißmolekül auch durch die Fermente der Verdauung (Trypsin, Pepsin). Es entstehen hier wie dort Aminosäuren.

Unter Aminosäuren verstehen wir Fettsäuren bei denen ein oder mehrere am Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome durch die Aminogruppe  $\text{NH}_2$  ersetzt sind. Je nach der Stellung der Aminogruppe zum endständigen Carboxyl unterscheidet man  $\alpha$ ,  $\beta$ , usw. Aminosäuren.



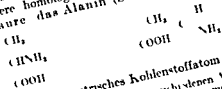
Im Eiweißmolekül sind die Monoaminosäuren alle  $\alpha$  Aminosäuren, die spaltende Aminosäuren haben daher für den Eiweißstoffwechsel eine überragende Bedeutung.

Die einfachste Aminosäure dieser Reihe ist das Glykokoll, die  $\alpha$  Aminoessigsäure.



Das Glykokoll nimmt unter den Aminosäuren eine Sonderstellung ein. Es ist nicht in allen Proteinen z. B. im Casein der Milch nicht enthalten. Es ist die einzige Aminosäure, welche nicht optisch aktiv ist. Die Bedeutung des Glykokolls für den intermediären Stoffwechsel liegt in der Möglichkeit, daß diese Aminosäure mit anderen organischen Carbonsäuren leicht Verbindungen eingehen kann. Der Organismus benutzt diese Eigenschaft des Glykokolls, um es mit differenten körperfremden Substanzen zu piaren und dadurch eine entgiftende Wirkung zu erzielen. Der Typus einer derartigen Verbindung ist das Benzoylglykokoll, die Hippursäure.

Die nächst höhere homologe Säure ist die wichtigste Aminosäure, die Aminopropionsäure, das Alanin (Schützenberger und Strecker).



Das Alanin hat ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist optisch aktiv. Ist ein Kohlenstoffatom mit vier unter sich verschiedenen Atomen oder Atomgruppen verbunden, so wird ein solches Kohlenstoffatom als asymmetrisch bezeichnet. Beim asymmetrischen Kohlenstoff ist nur eine Konstitutionsform möglich. Eine Isomerie auf Grund verschiedener Struktur ist nicht denkbar. Dennoch gibt es bei Körpern mit gleichem Kohlenstoffatom zwei verschiedene chemische Individuen. Die Verschiedenheit muß in der räumlichen Anordnung der Substituenten liegen. Stellt man sich nach dem Vorschlag von van't Hoff\* derartige mit vier verschiedenen Substituenten versehene Kohlenstoffatome unter dem Bild von Tetraedern vor, in deren Mittelpunkt sich das Kohlenstoffatom findet,



und projiziert diese Tetraeder auf die Ebene des Papiers, so erhält man folgende zwei Konfigurationen



ord  
We  
sehr  
Kohlenstoff sind optisch aktiv, d. h. sie drehen die Ebene des polarisierten Lichtes. Hier durch erklärt sich in einleuchtender Weise die Existenz zweier Stereoisomeren. Das eine

so kann es nicht nur schon wir können Eiweißkörper durch eine chemische Reaktion (z. B. Bildung mit ebenfalls optisch aktiven Basen oder Säuren) oder durch eine biologische Methode in ihre  
Eigenschaft de  
Die Hefe z. B.

Nährsubstrat, so bleibt Alanin zurück.

Vom Alanin lassen sich fast alle im Proteinmolekül vorgebildeten Aminosäuren ableiten, indem man am  $\beta$  Kohlenstoffatom an Stelle eines H Atoms eine bestimmte Gruppe eintreten läßt. Wir werden im folgenden die einzelnen Aminosäuren als Substituenten des Alanins charakterisieren.

Ersetzt man ein H-Atom im Alanin durch eine Hydroxylgruppe, so erhält man das Serin,  $\alpha$ -Amino  $\beta$  Oxypropionsäure



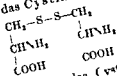
Das Serin wurde von Cramer<sup>2</sup> zuerst aus Seidenleim dargestellt. Das natürliche Serin ist linksdrehend. Bei der Hydrolyse findet wie bei allen Aminosäuren Racemisierung statt.

Denkt man sich die Hydroxylgruppe des Serins durch die Merkaptylgruppe —SH ersetzt, so entsteht die  $\alpha$ -Amino  $\beta$ -Thiopropionsäure, das Cystein



# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Das Cystein geht leicht über in das Cystin



Als Eiweißspaltprodukt ist bisher nur das Cystin aufgefunden worden. Es bedingt den Schwefelgehalt der Eiweißkörper. Nach den Untersuchungen von Hopkins\* hat das Cystin in Gestalt eines Peptides mit Glutaminsäure (Glutathion) für die Oxydationsvorgänge im Organismus große Bedeutung (s. S. 76). Auf das Cystin wird später ausführlich zurückzukommen sein, da es bei einer Erkrankung des intermediären Eiweißbaues unverändert ausgeschieden wird (\* S. 111). Es ist leicht an seiner hexagonalen Kristallform zu erkennen. Aus dem Urin wird es durch ammoniakalische Bleessiglösung ausgefällt.

Vom Alanin lassen sich vier weitere aliphatische Aminosäuren ableiten: das Valin und die drei strukturierten Leucine.

Das Valin ist die  $\alpha$ -Aminoisovaleriansäure ( $\beta$ -Dimethylalanin). Das Valin wurde entdeckt von v. Gorup Besanez\*.



Das Leucin, die  $\alpha$ -Aminocapronsäure ( $\beta$ -Isopropylalanin).



wurde von Proust\*\* entdeckt. Braconnot\*\* gab der Substanz den Namen (Leuco- = weiß).

Das isomere Leucin oder Isoleucin ( $\beta$ -Methylthylalanin).



wurde von I. Ehrlich\*\* in der Melasseschlempe entdeckt und der Zusammenhang mit Gärungsamylalkohol nachgewiesen.

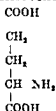
In neuester Zeit wurde ein Leucin von Abderhalden und Weiss\*\* aus den Eiweißstoffen der Nervensulstanz erhalten, das sich von der normalen geradlinigen Capronsäure ableitet. Es wird Norleucin (Propylalanin) genannt.

Die bisher besprochenen Aminosäuren sind Monocarbonsäuren. Als Eiweißspaltprodukte sind auch zwei Aminoacidsäuren bekannt. Es sind dies die Asparagsäure ( $\alpha$ -Aminoharnsteinsäure) und die Glutaminsäure. Die Asparagsäure wurde von Plisson\*\* erstmals aus dem Asparagin, das aus Spargeln

gewonnen wurde, dargestellt In tierischen Eiweißkörpern wurde sie zuerst von Ritthausen und Kreussler<sup>15</sup> und Hlasiwetz<sup>16</sup> nachgewiesen

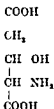


Die Glutaminsäure wurde zuerst von Ritthausen<sup>17</sup> aus dem Eiweißol



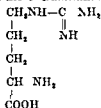
Aus der Glutaminsäure entsteht beim Erhitzen unter Wasseraustritt Pyrroliden-carbonsäure, bei stärkerem Erhitzen entsteht Pyrrol Eine besondere Bedeutung hat die Glutaminsäure in ihrer Peptidverbindung mit dem Cystin als Oxydations-ferment erhalten

Die  $\beta$  Oxyglutaminsäure wurde als Eiweißbaustein erstmals von Dakin<sup>18</sup> gefunden



Als Eiweißbausteine kennen wir auch Aminosäuren mit zwei Aminogruppen und einer Carboxylgruppe (Diaminomono-carbonsäuren) Diese Aminosäuren haben mehr basischen Charakter Es sind dies das Arginin und das Lysin

Das Arginin ist die  $\alpha$  Amino  $\delta$  Guanidinovaleriansäure



Schulze<sup>19</sup> isolierte diese Aminosäure zuerst aus Keimblättern von Lupinen Hedin<sup>20</sup> fand sie erstmals unter den Spaltprodukten der tierischen Proteine Das Arginin ist die einzige Aminosäure die bis jetzt in allen untersuchten Eiweißkörpern vorhanden ist Das Arginin ist wahrscheinlich die Muttersubstanz für das im Stoffwechsel auftretende Kreatin (Methylguanidinessigsäure)

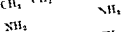
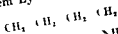
Wird das Arginin mit Barytwasser hydrolysiert, so entsteht das Ornithin die  $\alpha$   $\delta$  Diaminovaleriansäure und Harnstoff Der gleiche Prozeß wird auch durch ein Ferment, das Kossel<sup>21</sup> fand und Arginase nannte, ausgelöst Das Ornithin ist nicht als ursprüngliches Spaltstück der Proteine gefunden worden Es entsteht sekundär aus dem Arginin

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

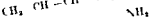
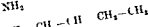
Das Lysin, die  $\alpha$ -,  $\epsilon$  Diaminocapronsäure wurde erstmals von Drechsel<sup>22</sup> unter den Hydrolysenprodukten des Caseins gefunden. Das Lysin ist bisher nicht krystallisiert erhalten worden, sondern nur seine Salze. Es bildet infolge seiner zwei Aminogruppen zwei Reihen von krystallisierenden Salzen



Aus dem Arginin und dem Lysin entstehen durch Faulnis die Leichengifte Putrescin



Cadaverin



Die bisher besprochenen Aminosäuren heißen sich vom Alanin ableiten, indem man ein oder zwei H Atome des  $\beta$  Kohlenstoffs durch Glieder der aliphatischen Reihe ersetzt. Wir kennen als Eiweißspaltprodukte auch Abkömmlinge der cyclischen und heterocyclischen Reihen bei welchen ein Wasserstoffatom des Alanins durch einen Substituenten mit Ringstruktur ersetzt ist. Hierher gehört das Phenylalanin aus tierischem Eiweiß zuerst von Schützenberger<sup>23</sup> dargestellt

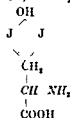


Dem Phenylalanin sehr nahe steht das Paraoxyphenylalanin das Tyrosin

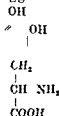


Das Tyrosin wurde von Liebig<sup>24</sup> entdeckt. Er erhielt es durch Schmelzen von Kase mit Alkalien. Die Substanz gibt beim Kochen mit Millonsreagens (salpetersaure Quecksilberoxyd) das etwas salpetrige Säure enthält) infolge der Phenol-

gruppe eine Rotfärbung. Als nahe Verwandte des Tyrosins sei das in der Gorgonia Cavolini von Drechsel<sup>25</sup> erhaltene 3-, 5-Dijodtyrosin

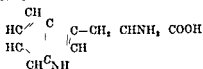


und das in *Vicia faba* einer Bohnenart, gefundene Brenzcatechinderivat, das Dioxypheylalanin erwähnt (Guggenheim<sup>26</sup>)



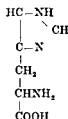
Diese beiden seltenen Aminosäuren sind im tierischen Eiweiß bisher nicht gefunden worden. Es sei hier bereits auf diese Substanzen hingewiesen, da sie für gewisse endokrine Prozesse (Schilddrüse, s. S. 29, Pigmentbildung s. S. 549) Bedeutung haben.

Eine weitere aromatische Aminosäure ist das Tryptophan. Während im Phenylalanin und Tyrosin der Substituent des Alanins der homocyclischen Reihe angehört, ist im Tryptophan der heterocyclische Rest des Indols substituiert. Das Tryptophan ist das Indolalanin. F. G. Hopkins und Cole<sup>27</sup> haben diese Aminosäure zuerst aufgefunden.



Das Tryptophan gibt mit Brom- oder Chlorwasser eine charakteristische violette Färbung. Vermöge dieser Reaktion kann man die Gegenwart dieser Aminosäure in einem Hydrolysenmisch leicht feststellen. Es gibt eine Reihe von colorimetrischen Methoden (Folin und Looney<sup>28</sup>) dieses Körpers.

Eine weitere heterocyclische Aminosäure ist das Histidin. Es enthält den Imidazolkern, einen heterocyclischen Kern, dem wir auch in der Puringruppe begegnen werden.



A. Kossel<sup>29</sup> entdeckte das Histidin unter den Spaltprodukten des Storprotamins.

Wir kennen noch zwei Aminosäuren, die sich nicht direkt vom Alanin ableiten lassen und auf den ersten Blick keine kennbare Beziehung zu den bisher be-

# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

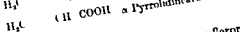
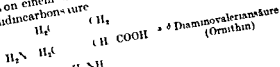
prochenen Aminosäuren haben  $F_4$  sind dies das Prolin und das Oxyprolin  
Das Prolin ist eine Pyrrolidin  $\alpha$  carbonsäure



Das Oxyprolin ist die  $\gamma$  Oxypyrrolidin  $\alpha$  carbonsäure



Die Pyrrolidine geben Pyrrrolreaktionen indem ihre Dämpfe beim Erhitzen einen mit Salzsäure getränkten Fichtenspan purpurrot färben Wenn auch zwischen den Prolinen und den bisher besprochenen Aminosäuren keine offensichtlichen Zusammenhänge erkennbar sind so lassen sich doch gewisse Beziehungen feststellen wie auf S 82 erläutert wurde Beim Erhitzen von Glutaminsäure bildet sich Pyrrolidincarbonsäure Aus dem Ornithin der  $\alpha$   $\delta$  Diaminovaleriansäure, entsteht durch Austritt von einem Molekül  $\text{NH}_3$  aus den beiden Aminogruppen unter Ringschluß Pyrrolidincarbonsäure



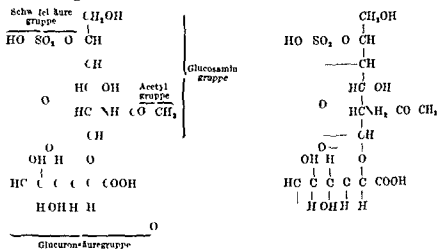
In dieser Ringbildung erkennen wir einen für die Biologie außerordentlich wichtigen Vorgang Wir sehen wie ein Körper mit offener Kohlenstoffkette zu einem Ringkörper wird und damit seine biologischen und chemischen Eigenschaften vollständig verändert Aus dem pharmakologisch indifferenten Ornithin wird das stark differente Prolin Inwieweit eine biologische Beziehung des fünf gliedrigen Pyrrolidininges dieser Aminosäuren zu dem das Skelet des Blutfarbstoffs bildenden Pyrrolring besteht ist noch vollständig ungeklärt Wahrscheinlich dürften ähnliche Reaktionen wie die Ringschließung einer Diaminosaure auch zum Aufbau eines Pyrrolingeg im Organismus Verwendung finden (\* S 323)

Die bisher besprochenen Spaltstücke des Eiweißmolekuls sind Aminocarbonsäuren Es wurde nur eine einzige Substanz als Spaltstück gewisser Eiweißarten festgestellt das nicht dieser Gruppe angehört Es ist dies das Glucosamin, ein Aminozucker

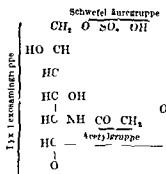


Das Glucosamin ist wenn auch in geringer Menge, in allen Eiweißarten mit Ausnahme des Caseins enthalten. Im Mucin dem Schleimweißkörper macht es sogar ein Drittel des Moleküls aus.

Mit dem Glucosamin verwandt ist die Mucosin und die Chondroitinschwefelsäure. In diesen Substanzen findet sich eine Aminoglucose in glucosidischer Bindung mit einer Glucuronsäure. Die Aminoglucose ist an der in  $\beta$  Stellung befindlichen sekundären Alkoholgruppe mit Schwefelsäure verestert und an der Aminogruppe acetyliert. Nach den neueren Untersuchungen von Levene<sup>30</sup> und seinen Mitarbeitern unterscheidet sich die Mucosin und die Chondroitinschwefelsäure durch die Isomerie des Zuckers, in dem in der Mucosin schwefelsäure das Glucosamin in der Chondroitinschwefelsäure das  $d$  Lixohexosamin vorgebildet ist.



### Mucosinschwefelsäure



### Chondroitinschwefelsäure

Beide Substanzen sind in den Mucinen und Mucoiden enthalten. Von der Chondroitinschwefelsäure nimmt man an, daß sie in dem sog. Amyloid einem Eiweißkörper der wahrscheinlich durch Umbau aus Korpereiwweiß entsteht vorgebildet ist (s. S. 127).

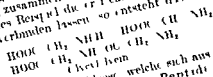
Legen wir uns die Frage vor, wie sind die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül zusammengefügt, so finden wir einen Fingerzeig in der Erklärung einer

# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Reaktion die allen Eiweißarten und auch ihren hochmolekularen Spaltprodukten gemeinsam ist während sie von den anderen Spaltstücken den Aminosäuren nicht gegeben wird. Diese Reaktion ist die Biuretreaktion. Versetzt man eine Eiweißlösung mit starker Alkalilauge und einem Tropfen Kupfersulfat, so entsteht eine violette Farbe. Den Namen hat die Reaktion von dem Körper Biuret, der beim Erhitzen von Harnstoff entsteht und der den einfachsten Körper darstellt der die nach ihm benannte Reaktion gibt.



Nach den Feststellungen von Hofmeister<sup>21</sup> tritt die Biuretreaktion nur bei solchen Körpern ein welche zwei  $\text{CONH}_2$  Komplexe durch das in diesen Komplexen enthaltene C Atom oder durch ein weiteres C oder N Atom verbunden enthalten. Hofmeister mutmaßte daß im Eiweißmolekül derartige  $\text{CONH}_2$  Gruppen d h Säureamidgruppen vorkommen müssen und daß die Verkettung der Aminosäuren im großen Molekül durch derartige Säureamidbindungen sich vollziehe. Diese Annahme hat aber erst durch die experimentellen Feststellungen F Fischers<sup>22</sup> Beweiskraft erlangt. F Fischer<sup>22</sup> konnte zeigen daß die Aminosäuren sich gegenseitig so verketteten daß die Carboxylgruppe der einen Aminosäure mit der Aminogruppe einer zweiten Aminosäure unter Wasserverlust d h Anhydridbildung zusammentritt. Das Reaktionsprodukt ist ein Säureamid. Wenn wir als einfaches Beispiel die Verkettung zweier Moleküle Glykoll unter Wasseraustritt sich verbunden lassen so entsteht das Glykylglycin



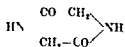
F Fischer<sup>22</sup> nannte diese Körperklasse welche sich aus Verkettung von sauren säureartig gebundenen Aminosäuren aufbaut Peptide. Das Glykylglycin ist der einfachste Vertreter dieser Gruppe. Es ist ein Dipeptid. Im Glykylglycin ist nur eine  $\text{CONH}$  Gruppe enthalten. Zum Zustandekommen der Biuretreaktion müssen vier derartige Säureamidgruppen im Molekül vorhanden sein. Es wird also erst ein Tetrapeptid. Biuretreaktion geben. F Fischer konnte durch Synthese einer großen Reihe dieser Peptide nachweisen daß das Eiweißmolekül tatsächlich hergestellten Peptide gleichen in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften den hochmolekularen Eiweißspaltprodukten.

Aus dem einfachen Beispiel Glykylglycin geht hervor daß bei peptidartiger Bindung eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe frei bleibt. Man kann durch Anhydrierung weitere Aminosäuren mit einer beliebigen großen Zahl von Aminosäuren verketteten wie F Fischer und Abderhalden<sup>23</sup> gezeigt haben. Obgleich diese synthetisch dargestellten Polypeptide in ihren Eigenschaften große Ähnlichkeit mit hochmolekularen Spaltprodukten haben erscheint es nicht sehr wahrscheinlich daß sich das Eiweißmolekül lediglich durch geradlinige Peptidartige Verkettung von Aminosäuren aufbaut. Durch das Vorhandensein von Diaminosäuren und Dicarbonsäuren ist Gelegenheit zur Verzweigung der Kette gegeben. Es können ferner esterartige und ätherartige Brücken bestehen. Die Aminosäuren Serin und Cystin können durch die Hydroxyl bzw. Mercaptylgruppe zu derartigen Sauerstoffbrückenbildungen Veranlassung geben.





Von großem Interesse ist die von Abderhalden<sup>31</sup> diskutierte Möglichkeit daß zwei Aminosäuren unter Austritt von zwei Wassermolekülen zu einem ringartigen Körper der zur Klasse der Diketopiperazine gehören wurde zu sammentreten können. Aus zwei Molekülen Glykokoll entsteht folgendes Diketopiperazin



Obwohl man durch Behandlung von Eiweiß mit Wasser bei 180° (Sсадиков und Zelinsky<sup>32</sup>) derartige Anhydride erhält ist der Beweis nicht erbracht daß sie wirklich im Eiweißmolekül präformiert und nicht erst durch eine derartige Behandlung sekundär entstanden sind. Besonders die Untersuchungen von Waldschmitz Leitz<sup>33</sup> haben ergeben daß eine Spaltung der Diketopiperazine durch Eiweiß spaltende Fermente nicht möglich und dadurch ein primäres Vorkommen dieser Körper im Eiweißmolekül unwahrscheinlich gemacht ist.

Troensegaard<sup>37</sup> spaltet Eiweiß in einem wasserfreien Medium und erhält hohe Ausbeute an cyclischen pyrrolartigen Produkten. Auf Grund dieser Arbeiten glaubt Troensegaard daß das Proteinmolekül ein Assoziationsprodukt von Oxypyrrolen darstellt. Auch die er Ansicht ist entgegenzuhalten daß die erhaltenen pyrrolartigen Spaltprodukte erst sekundär durch die eigenartige Hydrolyse entstanden sein können. Von großer Bedeutung für die Struktur des Eiweißmoleküls sind die in neuerer Zeit von Edlbacher und Felix<sup>35</sup> gemachten Versuche die freien Aminogruppen besonders in den basischen Eiweißkörpern vor der Hydrolyse festzulegen. Es ist noch ein weites Feld der Forschung die unendliche Mannigfaltigkeit der Bindungsmöglichkeiten im Proteinmolekül zu ergründen. Als richtunggebend erscheinen die Arbeiten von Waldschmitz Leitz<sup>39</sup> der feststellt daß die fermentative Aufspaltung parallel geht mit dem Freiwerden neuer Aminogruppen und neuer Carboxylgruppen. Jedenfalls zeigt diese Tatsache daß im wesentlichen die alte Auffassung des Eiweißmoleküls als ein hochmolekulares Polypeptid zu Recht besteht.

Max Bergmann<sup>40</sup> glaubt auf Grund seiner Arbeiten über hochmolekulare Zucker daß auch das Proteinmolekül aus kleineren Komplexen bestehe die durch Nebenvalenzen zum großen Molekül assoziiert sind. Eine ähnliche Ansicht äußert Herzog<sup>41</sup> da er durch Bestimmung der Molekulargröße des Fibrins aus dem Röntgenspektrogramm einen Maximalwert von 600 gefunden hat.

Ganz andere Werte für das Molekulargewicht ergeben sehr exakte neuere Messungen in wässriger Lösung für die Größe des Eiweißmoleküls. So fand Yamakami<sup>42</sup> für Ovalbumin 34000 für Caseinogen 2000. Für Hämoglobin 15000. Es ist bisher

führt zustande kommen. Ein niederes Molekulargewicht des Proteinmoleküls dürfte nach den zahlreichen Spaltprodukten sehr unwahrscheinlich sein.

Neuere Arbeiten von K. H. Meyer und Mark<sup>43</sup> über die Konstitution des Seidenfibrins mit röntgenspektrographischen Methoden lassen auf eine micellare Struktur des Eiweißes schließen. Die Forscher nehmen an daß in einem micellar gerichteten Grundgerüst von einfachen Peptiden die in ihrem Mengenverhältnis zurücktretenden Aminosäuren unregelmäßig angelagert sind. Das Eiweißmolekül ist nach diesen Forschern kein im chemischen Sinne einheitlicher Körper.

Die Zahl der bis jetzt bekannten dargestellten Polypeptide ist außerordentlich groß. Eine unendliche Zahl derartiger Komplexe ist möglich auch wenn

molekülgröße  
des Eiweißes

wir nur die saureamidartige Bindungsart im Proteinmolekül als einzige Ver

von Polypeptiden sich theoretisch ermöglichen ließe. Wenn heute sehr oft die Ansicht vertreten wird, daß jedem Organ und sogar dem einzelnen Individuum eine besondere Art von Eiweiß zukommt, so ist diese weitgehende Individualisierung der Proteine theoretisch möglich. Man kann sagen, daß die Annahme von arteigenem, organeigenem und individuumeigenem Eiweiß durch die synthetische Forschung eine gewisse Berechtigung zu haben scheint. In dem gleichen Sinne dürften auch die Ergebnisse der Fermentuntersuchungen sprechen. Gibt es doch Zellfermente, die nur Eiweiß der gleichen Zellart abbauen können. Leberpreßsaft vermag Leber zu autolyseren, läßt aber das Nierengewebe vollständig unzersetzt. Es müssen bestimmte Gruppierungen der Aminosäuren in den Proteinen der verschiedenen Organe vorhanden sein, auf die nur das Zellferment des betreffenden Organes eingestellt ist. Die Zellfermente sind bisher unsere feinsten Reagenzien auf die Unterschiede in der Struktur der einzelnen Eiweißkörper. Die biologischen Eiweißreaktionen der Präzipitinbildung und die anaphylaktische Reaktion weisen in der gleichen Richtung.

Wir haben versucht, den Bau des Eiweißmoleküls durch die Betrachtung der Resultate der synthetischen Forschung näherzukommen. Durch Synthese ist es auch tatsächlich gelungen, Peptide herzustellen, die dem Eiweiß sehr nahekommen. Das größte bisher dargestellte Polypeptid enthält 19 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 1326 (F. Abderhalden und A. Fodor<sup>44</sup>). Nachdem nunmehr die Schwierigkeiten, die aus der Mannigfaltigkeit der Anordnung und der Zahl der Bausteine verursacht werden, verständlich sind, kann man begreifen, wie verwirrend und vielseitig sich der partielle Abbau des Eiweißmoleküls gestaltet hat. Es gilt bis heute noch kein absolutes Kriterium für die Reinheit eines Eiweißkörpers. Auch die Kristalle der wenigen kristallisierten Eiweißkörper schließen Verunreinigungen ein, die im Umkristallisieren im landläufigen Sinne aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht möglich ist. Eine Umwandlung eines Proteins in ein wohldefiniertes anderes Protein ist bisher noch nicht beobachtet worden.

Man hat die ersten Stufen des Abbaus Albumosen und Peptone genannt und hat versucht, diese Substanzen chemisch voneinander abzugrenzen. Man glaubte in ihrem Verhalten gegenüber konzentrierten Salzlösungen eine Unterscheidung gefunden zu haben. Albumosen ausfällbar, Peptone nicht ausfällbar. F. Fischer<sup>45</sup> konnte aber zeigen, daß die Ausfällbarkeit nicht mit der Molekulargröße zusammenhängt, sondern an das Vorhandensein von Tyrosin, Tryptophan und Cystin gebunden ist. Es kann also ein nie mehr molekulares Peptid, sofern es diese Aminosäuren enthält, ausfällbar sein und ein hochmolekulares Peptid

Abderhalden<sup>46</sup>

„... ehnnet die ganze

... Peptone

Komplexe die

... mit Finen noch

ihren Gehalt an Diaminosäuren weisen die Histone (30%) und Protamine (fast ausschließlich Diaminosäuren) auf. Diese wegen ihres hohen Gehaltes an Diaminosäuren stark basischen Komplexe besitzen nach der Feststellung von A. Kossel<sup>47</sup> für die Kernsubstanzen große Bedeutung.

Wehr durch partielle noch durch vollständige Hydrolyse der Eiweißkörper ist es gelungen, aus der Menge der auftretenden Spaltprodukte und aus der

Fermente des  
Eiweißstoff-  
wechsels

Es ist nicht möglich die proteolytischen Enzyme scharf zu charakterisieren da die Enzyme nach ihren Substraten unterschieden werden, die Konstitution der Eiweißkörper aber unbekannt ist. Man unterscheidet die bei saurer Reaktion optimal wirkenden Pepsinasen und die bei alkalischer Reaktion wirkenden Trypsinasen. Aus nebenstehender Kurve ist die Reaktionskinetik der proteolytischen Fermente zu erkennen (Dernby<sup>49</sup>).

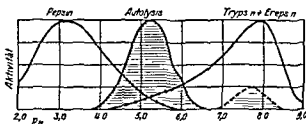


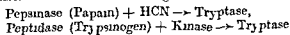
Abb. 4\* (Nach Dernby)

Die Pepsinverdauung erfolgt nach Bindung des Eiweißes an das Enzym. Bei der Pepsinverdauung hat man der Eiweißquelle durch Salzsäure große Bedeutung zugeschrieben. Die Bedeutung der Salzsäure liegt nicht in der Quellung des Eiweißes, sondern in der Erzeugung des für die Wirksamkeit des Enzymes nötigen  $pH$  (Ostwald und Kuhn<sup>50</sup>). Künstliche Polypeptide werden von Pepsin nicht gespalten.

Trypsin wird als Proferment Trypsinogen secerniert und erst durch die Enterokinase der Darmmucosa in aktives Trypsin überführt. Nach den neuesten Untersuchungen von Waldschmidt-Leitz<sup>51</sup>, dem es gelang Ferment und Kinase durch Adsorption zu trennen, wird sowohl Trypsinogen als auch Enterokinase vom Pankreas secerniert, aber erst im Darm wirksam. Trypsinogen allein spaltet mehrere Eiweißkörper. Zur Spaltung hoher molekularer Proteine ist Trypsinogen und Enterokinase nötig. Die Kinase ist kein Enzym, sondern ein Aktivator des Enzymes.

Erepsin = Peptidase spaltet nur Polypeptide bestimmter Konfiguration, vorwiegend Peptide, die aus physiologischen Aminosäuren aufgebaut sind. Derartige Peptidasen vermögen Casein nur nach vorausgegangener Pepsinverdauung zu spalten; dagegen kann Erepsin desamidiertes Casein direkt zerlegen. Außer im Darm kommen Peptidasen in geringen Mengen im Harn vor. Sehr interessant sind die Untersuchungen von Willstätter und Graßmann<sup>52</sup>, die am Papain, Pepsinasen und Peptidasenwirkung nebeneinander verfolgen konnten. Reines Papain aktiviert man durch Zugabe von Pentose. Aktiviert man diese unter peptonisierenden Bedingungen, so verliert es die Labilität.

der proteolytischen Fermente durch folgende Schema zu charakterisieren



Als Trypsineinheit wird jene Fermentmenge definiert, die in 1 Stunde bei 33° die Leitfähigkeit einer Gelatine von  $pH = 6.3$  und  $d = 2 \cdot 10^{-3}$  um  $\frac{1}{60782} \cdot 10^{-3}$  erhöht (Northrop<sup>53</sup>).

Während im normalen Serum nur geringe Mengen von Proteasen vorkommen, treten nach Abderhalden<sup>54a</sup> durch parenterale Eiweißzufuhr spezifische Proteasen auf, die nur das eingeführte körperfremde Eiweiß abzubauen vermögen. Abderhalden<sup>54b</sup> versuchte diese Reaktion des Organismus zur Diagnose von Gravidität und Neubildungen auszuwerten. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen,

Vorkommen  
spezifischer  
Proteasen im  
Organismus  
Abderhalden  
sche Reaktion  
d. Hypophysen-  
Phänomen

# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

den zweifellos richtigen Gedanken des Nachweises spezifischer Abwehrfermente methodisch so auszubauen daß eine einwandfreie Diagnostik möglich wäre.

Inwieweit die einzelnen Bakterienstämme das Auftreten spezifischer Proteasen im Organismus auszuüben vermögen ist nicht geklärt. Das d'Herelle'sche Phänomen (das Berkefeld Filtrat des Stuhles Ruhrkranker vermag in die Kulturen des Shiga Krust, Ruhrerregers Locher zu fressen) das d'Herelle'sche Phänomen d. h. das Auftreten von Bakteriophagen einem proteolytischen Ferment gleichzusetzen sein so wie das d'Herelle'sche Phänomen ein Spezialfall des Auftretens spezifischer Abwehrfermente.

Die uns zunächst interessierende Frage ist die Frage nach den Veränderungen welche die mit der Nahrung aufzunehmenden Eiweißstoffe im Magendarmkanal des Menschen erleiden. Die Spaltung der Eiweißstoffe beginnt im Magen. Das Pepsin, das Ferment des Magens, veranlaßt unlösliche Proteine in lösliche Stoffe. Diese Veränderung der physikalischen Eigenschaft des Moleküls ist durch einen chemischen Vorgang begründet. Nach der alten Anschauung wird das körperl adsorbieren HCl quellen lassen, daß in Salzsäure das Ferment nicht löslich. Neuerdings hat man festgestellt, daß die Pepsinverdauung schafft, daß bei hohem pH das Pepsin bzw. das Pepsinogen unwirksam ist. Durch die Pepsinverdauung wird das Eiweißmolekül in kleinere Moleküle, sog. Peptone gespalten. Diese Peptone sind wasserlöslich und koagulieren nicht. Es sind immerhin noch große Komplexe von Aminosäuren. Es sei aber hier nochmals dargestellt, daß künstliche Polypeptide, die mit den synthetischen dargestellt, vollkommen die Ähnlichkeit haben. In der Verdauung durch das Pepsin darauf verwiesen, daß künstliche Polypeptide im Magen nicht gespalten werden und auch darin den Peptonen ähnlich sind. Die Wirkung des Pepsins ist keine allgemeine hydrolytische, auf die Säurewirkung die auf gewisse Gruppen von der Darmschleimhaut sezernierte fermentative Wirkung erfolgt erst im Darm bei alkalischer Reaktion durch das Trypsin. Das aus dem Pankreas sezernierte Trypsin spaltet Trypsin wird als Trypsinogen vom Pankreas sezerniert, im Reagenzglas. Das nur unvollständig (s. oben) und wird erst durch einen Aktivator die Enterokinase voll wirksam. Trypsinogen. Enterokinase vermögen jedes Eiweißmolekül in seine kleinsten Bruchstücke, die Aminosäuren aufzulösen. Von größtem Interesse ist es nun zu wissen, erstens, wo setzt die Resorption der Spaltprodukte ein und zweitens, welche Eiweißspaltprodukte werden resorbiert? Sind es hochmolekulare Verbindungen, die den Peptonen und Albumosen nahe stehen oder muß das Eiweißmolekül vollständig zertrümmert und in die einzelnen Aminosäuren aufgelöst werden, so daß eigentlich nur Aminosäuren zur Resorption gelangen würden?

Zu der ersten Frage ist zu sagen, daß man nach den bisherigen Untersuchungen nicht annehmen kann, daß bereits im Magen hochmolekulare Eiweißspaltprodukte in den intermediären Stoffwechsel aufgenommen werden. Die Resorption der Eiweißspaltprodukte setzt erst im Darm ein. Es sei denn, daß die Eiweißspaltprodukte in den Peptonen und Albumosen nahe stehen oder muß das Eiweißmolekül vollständig zertrümmert und in die einzelnen Aminosäuren aufgelöst werden, so daß eigentlich nur Aminosäuren zur Resorption gelangen würden?

Welche Spaltprodukte des Eiweißes werden resorbiert?

glau  
der  
des

Veränderung  
Verwandlung  
plexe für die

Resorption genüge. Dadurch wurden den Zellen zum Aufbau bereits größere Komplexe angeboten und der Organismus war nicht genötigt den Eiweißkomplex aus seinen kleinsten Spaltprodukten aufzubauen. Die neueren Untersuchungen haben aber ergeben, daß im Darmkanal stets Aminosäuren vorhanden sind und zwar nicht nur die aus dem großen Molekül leicht als spaltbaren Säuren Tyrosin, Cystin, Tryptophan, sondern alle bisher bekannten Aminosäuren sind im Darm als Spaltstücke des Eiweißes gefunden worden (Abderhalden<sup>54</sup>). Allerdings sind neben den Aminosäuren im Darm auch Peptone vorhanden. Abderhalden vertritt die Ansicht, daß die Aufspaltung im Darm eine durchgreifende Hydrolyse sein müsse, die das Eiweißmolekül in seine Bausteine in die einzelnen Aminosäuren zerlege. Auf diese Weise könne jedes Organ sein spezifisches Eiweiß aus den kleinsten Bausteinen selbst aufbauen, während die Organe bei der Resorption größere Spaltstücke, sofern diese nicht eine organ-eigene Zusammensetzung hatten, dazu nicht instande wären. Ob diese extreme Postulierung richtig ist, läßt sich experimentell nicht entscheiden. Jedenfalls ist es eine der wichtigsten Funktionen des Darmes, das artfremde Nahrungseiweiß, sei es tierischer oder pflanzlicher Herkunft, seiner Spezifität durch Hydrolyse zu entkleiden und dadurch für den Organismus verwertbar zu machen. Dieser fundamentalen Wichtigkeit der Darmverdauung widerspricht nicht, daß die Zelle nicht nur auf Zufuhr von kleinsten Eiweißspaltprodukten angewiesen ist, sondern wahrscheinlich auch hoher molekulare Spaltstücke verwerten kann. Der intermediäre Stoffwechsel ist, wie wir immer wieder sehen werden, nicht einseitig angelegt, sondern kann auf mehreren, zum mindesten auf zwei verschiedenen Wegen sich vollziehen.

Fs wurde die Möglichkeit diskutiert (Abderhalden<sup>57</sup>), daß die im Darmkanal aus Eiweiß hydrolysierten Aminosäuren in oder jenseits der Darmwand zu einem peptidartigen Komplex, der arteigenes Plasmaeweiß darstellen würde, zusammentreten. Aus diesem Transportmaterial würde dann die Zelle ihr besonderes Eiweiß aufbauen können. Inwieweit diese Hypothese Abderhaldens den Tatsachen entspricht, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Peptidsynthese in oder jenseits der Darmwand, welche gewissermaßen ein neutrales Transporteweiß schaffen würde (Begriff identisch mit den alten Begriffen labiles Eiweiß, zirkulierendes Eiweiß, Vorratseweiß) ist wohl möglich, aber nicht wahrscheinlich. Die neueren Methoden von Folin und Denis<sup>58</sup> und von van Slyke und Meyer<sup>59</sup>, welche erlauben, Aminosäuren in Blut und Geweben quantitativ zu bestimmen, zeigen eindeutig, daß eine reichliche Resorption von Aminosäuren ins Blut nach der Eiweißverdauung statthat.

Parenterale  
Eiweiß-  
ernährung

Parenteral zugeführtes Eiweiß kann zum Teil ausgenutzt werden. Versuche durch parenterale Eiweißzufuhr N-Gleichgewicht zu erzielen sind wiederholt ausgeführt worden (Pona und Michaelis<sup>60</sup>, Friedemann und Isaak<sup>61</sup>), jedoch ist die Berechnung derartiger Versuche nicht ganz eindeutig. Die parenterale Eiweißernährung hat praktisch keine Bedeutung erlangt, besonders durch die große Gefahr, welche durch eine anaphylaktische Reaktion auftreten konnte. Henriques und Andersen<sup>62</sup> ist es gelungen, Ziegenbocke mit vollständig abgebautem Eiweiß und etwas Traubenzucker und Salzen drei Wochen am Leben zu erhalten. Auch diese Art der parenteralen Eiweißernährung, welche zwar keine Gefahr der anaphylaktischen Reaktion mit sich bringt, ist praktisch bedeutungslos.

# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Hier ist einer merkwürdigen Eiweißvergiftung Erwähnung zu tun die Hahn, Massen Nenchki und Pawlow<sup>63</sup> bei Hunden mit Feksches Fistel nach starker Eiweißnahrung gefunden haben Ataxie Amaurose Bewußtseins- trübung bis zu Koma und Krampfanfälle treten bei einer großen Eiweißmahlzeit bei Feksches Fistelhunden auf. Die verschiedensten Forscher (Fischler<sup>64</sup> Grafe<sup>65</sup> Hawk<sup>66</sup> und andere) haben sich bemüht das Wesen dieser Vergiftung zu klären ohne aber den Mechanismus klarzustellen Kleinschmidt und Gorgy<sup>67</sup> sahen diese Vergiftungserscheinungen bei Feksches Fistelhunden nicht auftreten wenn gleichzeitig mit der Eiweißkost größere Mengen Salzsäure und Traubenzucker gegeben wurden

künstliche  
Ernährung mit  
Aminosäuren

Das Auftreten von Aminosäuren im Darm und die Tatsache daß die Aminosäuren die wesentlichen Quellen des intermediären Stoffwechsels darstellen hat den Gedanken gezeitigt den menschlichen Organismus nur mit Eiweißspaltprodukten im Gleichgewicht zu erhalten (O. Loew<sup>68</sup> Abderhalden<sup>69</sup>) In der Tat hat diese Voraussetzung sich als richtig erwiesen Man kann einen Organismus bei ausschließlicher Ernährung mit Stickstoff erzielen Die theoretische Möglichkeit wäre gegeben den Menschen mit synthetischen Aminosäuren d. h. in Laboratorien hergestellten Nährstoffen zu ernähren einmal das Ideal der Stoffwechselforschung (J. F. B. B. B.) hat sich aber doch gezeigt daß bei andauernden Versuchen kein künstliches Aminosäuregemisch das in der Natur vorgebildete Eiweiß dauernd ersetzen kann Das Ziel der Stoffwechselforschung ist die physiologischen Vorgänge zu ergründen nicht sie zu verwechseln sich mit unserer heutigen Meth. nicht sie zu ersetzen

Wiederaufbau  
von Eiweiß aus  
exogenen und  
endogenen  
Eiweißspaltprodukten

Was geschieht mit den Aminosäuren nach ihrer Resorption? Inwieweit die Fähigkeit aus den resorbierten Aminosäuren an gewisse Organe gebunden ist läßt sich nicht entscheiden

Was geschieht mit den resorbierten Aminosäuren an gewisse Organe gebunden ist läßt sich nicht entscheiden

Wir wissen nicht einmal ob diese Fähigkeit nicht entscheiden

oder ob nicht nur manchmal einzelne Bausteine des Eiweißmoleküls gebildet werden werden

und überhaupt lediglich auf eine Anhydrosynthese mit einer sehr geringen Wärmetönung

unabhängig davon ob man ganz neue Eiweißmoleküle gebildet werden

so daß keine wesentliche Energiezufuhr für eine Eiweißbildung aus Aminosäuren

nicht sein dürfte. Wir wissen auch nicht ob die im Organismus vorkommenden autolytischen Fermente einer umkehrbaren Reaktion im Sinne eines Wasserzutritts aus zwei Molekülen fähig sind. Nach dem durch den neuen Aminosäurenbestimmungsmethoden nachgewiesen wurde daß ein wesentlicher Teil der Aminosäuren nach der Resorption in den Geweben scheinbar wahllos deponiert wird ist es durchaus möglich daß alle Gewebe die Fähigkeit haben aus Aminosäuren wieder das Eiweißmolekül aufzufüllen. Daß tatsächlich die aus dem endogenen Eiweißstoff zusammenzufügen. Das tatsächlich die aus der Harnsäurevermehrung (Pneumonie Leukämie) im Eiweißmolekül vermehrt ausgeschieden wird

produkt des zerfallenden Zellkernes die Harnsäure vermehrt ausgeschieden wird

daß als die Eiweißspaltprodukte des Protoplasmas retiniert werden. Es tritt keine der Harnsäurevermehrung proportionale Steigerung des Gesamt Harn Stickstoffs ein so daß die Annahme berechtigt erscheint daß der Körper aus den eigenen aufzufüllen Eiweißspaltprodukten wieder neues Eiweiß aufzubauen in der Lage ist sehr wahrscheinlich daß alle Organe und Gewebe die Fähigkeit haben aus Aminosäuren die in der Gewebeflüssigkeit enthaltenen Eiweiß aufzubauen

Der inter-  
mediäre Am-  
moniakbau

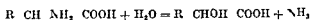
Aus der Beobachtung daß nach einer Eiweißmahlzeit der ganze in den Aminosäuren enthaltene Stickstoff in Harn als Harnstoff ausgeschieden wird, zieht man die Folgerung, daß die Desaminierung der Aminosäuren in der Leber erfolgt. Jedoch dürften auch andere Organe imstande sein Aminosäuren zu desaminieren.

Die Reaktion der Harnstoffbildung aus Ammoniak nicht nur in der Leber sondern auch in anderen Organen vor sich geht (Liska<sup>71</sup>, Nonnenbruch<sup>72</sup>).

Für ist bisher nicht gelungen den Prozeß der Desaminierung der Aminosäuren im Reagenzglas durch Organextrakte oder durch isolierte Fermente auszuführen. Lediglich im Durchblutungsversuch am überlebenden Organ oder durch Einwirkung lebender Zellen (Hefe) konnte eine Desaminierung von Aminosäuren außerhalb des Organismus bewerkstelligt werden. Ein spezifisch desaminierendes Ferment ist bisher nicht nachgewiesen worden. Der wichtige Vorgang der Desaminierung ist an die Funktion der lebenden Zelle geknüpft.

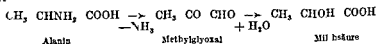
Als erstes Reaktionsprodukt der Desaminierung von Aminosäuren entsteht Ammoniak und ein stickstofffreier Rest. Dieser stickstofffreie Rest wird uns beim Studium des intermediären Stoffwechsels allenthalben begegnen. Er ist die Brücke, die wechselseitig von den Proteinen zu den Kohlenhydraten und Fetten führt. Die Tatsache, daß der gesamte Stickstoff von verfüttertem Eiweiß als Harnstoff in kurzer Zeit nach der Mahlzeit im Urin erscheint, beweist nur, daß die im verfütterten Eiweiß enthaltenen Aminosäuren desaminiert wurden. Diese Feststellung beweist nicht, daß das Eiweiß vollständig abgebaut und verbrannt wurde; es kann vielmehr der stickstofffreie Rest sowohl zur Aminosäuresynthese als auch zur Umwandlung in Kohlenhydrat oder Fett herangezogen werden.

Der Mechanismus der Desaminierung der Aminosäuren war der Gegenstand intensiver Forschung. Zuerst glaubte man, daß die Aminosäuren durch einfache Hydrolyse ihre Aminogruppe verlieren. Als Reaktionsprodukt entstünden die Alkoholsäuren und Ammoniak nach dem Schema:



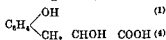
Aus Glykokoll  $CH_2(NH_2)COOH$  entstünde Glykolsäure  $CH_2OH-COOH$ , aus Alanin  $CH_3-CH(NH_2)COOH$  würde Milchsäure  $CH_3-CHOH-COOH$  entstehen.

Dakin und Dudley<sup>73</sup> glauben, daß die hydrolytische Abspaltung von Aminosäuren nicht nach dem Schema (1) sondern nach dem Schema (2) verläuft:



Dieser Mechanismus erscheint gegenüber der einfachen Hydrolyse sehr kompliziert.

Einen Beweis für den einfachen hydrolytischen Reaktionsablauf der Desaminierung schienen die Auffindung von (1) Paraoxyphenylmilchsäure

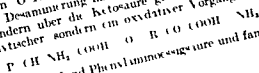


durch Baumann<sup>74</sup> im Harn phosphorvergifteter Hunde zu sein.

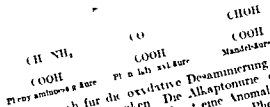
# Chemio und Physiologie der Eiweißkörper

Eine besondere Art der Desaminierung ist die reduktive Desaminierung bei der Faulnis, welche sich unter Wasserstoffaufnahme und Ammoniakabspaltung vollzieht. Derartige Reaktionsprozesse können wir nicht im intermediären Stoffwechsel. Sie kommen nur bei der Faulnis durch bakterielle Einwirkung vor. Schon nach kurzer Zeit der Eiweißfaulnis treten Spaltprodukte auf, die durch reduktive Desaminierung entstanden sind. So fand Baumann<sup>75</sup> bei Pankreasfaulnis Paraoxyphenylpropionsäure. Baumann setzte diesen Befund bei der Faulnis im Gegensatz zu der gleichfalls in ihm im intermediären Stoffwechsel festgestellten hydrolytischen Desaminierung, und konnte dadurch zeigen, daß aus der gleichen Muttersubstanz dem Tyrosin durch zwei verschiedene Desaminierungsprozesse einerseits die Paraoxyphenylpropionsäure andererseits die entsprechende Oxyssäure entsteht.

Auf eine dritte Möglichkeit der Desaminierung hat als erster Otto Neubauer<sup>76</sup> hingewiesen. O. Neubauer<sup>76</sup> erbrachte Beweise, daß mit größter Wahrscheinlichkeit die Desaminierung im intermediären Stoffwechsel nicht über die Alkoholsäure, sondern über die Ketosäure geht, daß also die Desaminierung nicht ein hydrolytischer sondern ein oxidativer Vorgang ist.



Neubauer<sup>76</sup> gab einem Hund Phenylaminooxyessigsäure und fand im Urin Phenylglyoxylsäure und Mandelsäure:



Ein eindeutiger Versuch für die oxidative Desaminierung unternahm Neubauer bei einem Alkaptonurkranken. Die Alkaptonurie deren Pathogenese späterhin noch eingehend abgehandelt wird, ist eine Anomalie des Aminosäurestoffwechsels, die isoliert den intermediären Abbau des Phenylalanins und des Paraoxyphenylalanins des Tyrosins betrifft. Bei dieser Krankheit gelingt die Hydrochinoxylsäure Homogentinsäure genannt als intermediäres Zwischenprodukt des Phenylalanin- und Tyrosin-Abbaues zur Ausscheidung. Das ganze im Nahrungsreisenthaltene Phenylalanin und Tyrosin bleibt bei der Abbaustufe der Homogentinsäure stehen und wird als solche ausgeschieden. Man könnte fürs erste glauben, daß die Homogentinsäurebildung ein krankhafter Vorgang und die Homogentinsäure ein fehlerhaftes Zwischenprodukt sei. Aus der Feststellung aber, daß die Homogentinsäure bei Verfütterung an Hunden vollständig abgebaut wird, darf man schließen, daß sie bei der Alkaptonurie kein fehlerhaftes Bildungsprodukt ist, sondern lediglich ein unvollständig abgebautes physiologisches Zwischenprodukt. Bei Verfütterung der zu prüfenden Substanzen können nur die physiologischen Zwischenkörper beim Alkaptonurkranken zur Mehrausscheidung von Tyrosin bis zur Homogentinsäure im Stoffwechsel tatsächlich entstehen. Bei Verfütterung der zu prüfenden Substanzen zur Mehrausscheidung von Tyrosin bis zur Homogentinsäure im Stoffwechsel tatsächlich entstehen. Bei Verfütterung der zu prüfenden Substanzen zur Mehrausscheidung von Tyrosin bis zur Homogentinsäure im Stoffwechsel tatsächlich entstehen.

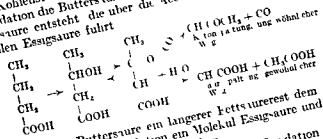
Neubauer<sup>76</sup> gab nun einem Alkaptonurkranken Phenylalanin, Tyrosin und Paraoxyphenylalanin und konnte zeigen, daß diese drei Substanzen vollständig als Homogentinsäure ausgeschieden werden, während bei Verfüt-





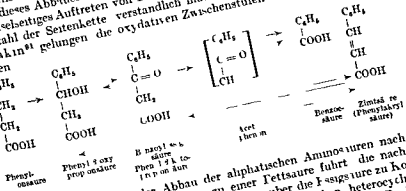
Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

anderen Kohlenstoff abbrennen sondern daß die Oxydation in der Weise erfolgt, daß sie am  $\beta$  Kohlenstoffatom einsetzt und unter Abspaltung von Essigsäure zu der um zwei Kohlenstoffatome ärmeren Fettsäure führt. Wenn wir als Prototyp einer  $\beta$  Oxydation die Buttersäure anführen, so sehen wir, daß aus Buttersäure Oxybuttersäure entsteht, die über die Acetoxyessigsäure durch Saurespaltung zu zwei Molekulan Essigsäure führt.



Wurde an Stelle der Buttersäure ein längerer Fettsäurerest dem Abbau unterliegen, so wurden durch  $\beta$  Oxydation ein Molekül Essigsäure und eine um zwei Kohlenstoffatome ärmere Fettsäure entstehen.

Den Nachweis für die Allgemeingültigkeit der  $\beta$  Oxydation der Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel hat Knop dadurch erbracht, daß er Benzol derivate mit langgliedrigen Fettsäuren in der Seitenkette eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen haben wie die Phenylvaleriansäure  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  verbrannt werden während die Substanzen mit einer geraden Zahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette wie Phenylcapronsäure  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  mit Glykoll gepaarte Substanzen entweder als Hippursäure (Benzoylglykoll) oder Phenacetursäure (Phenylacetylglykoll) wurde bei diesen Substanzen mit langgliedriger Seitenkette ein Abbrennen in der Art erfolgt sein, daß immer ein Kohlenstoff nach dem anderen aboxydiert wurde, so wurde als einziges Endprodukt dieses Abbaues die Benzoesäure in Fräsehung getreten, je nach der Gliederzahl der Seitenkette verständlich machen. Zudem ist es Friedmann<sup>90</sup> und Dakin<sup>91</sup> gelungen die oxydativen Zwischenstufen der  $\beta$  Oxydation nachzuweisen.

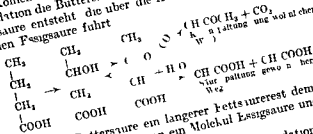


haben gesehen, daß der Abbau der aliphatischen Aminosäuren nach der Sauerung und Decarboxylierung zu einer Fettsäure führt, die nach den Regeln des Fettsäureabbaues durch  $\beta$  Oxydation über die aromatischen heterocyclischen Aminosäuren und Wasser verbrannt wird. Bei den aromatischen heterocyclischen Aminosäuren gilt für die Seitenkette der gleiche Abbaumechanismus. Bei keiner der aromatischen und heterocyclischen Aminosäuren kommt es zur Ausscheidung von größeren Mengen ringhaltiger Körper im Urin. Es müssen bei diesen Sub-



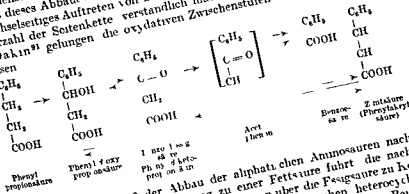
# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

anderen Kohlenstoff abbrennen sondern daß die Oxydation in der Weise erfolgt daß sie am  $\beta$  Kohlenstoffatom einsetzt und unter Abspaltung von Essigsäure zu der um zwei Kohlenstoffatome armeren Fettsäure führt. Wenn wir als Prototyp dieser  $\beta$  Oxydation die Buttersäure anführen so sehen wir daß aus Buttersäure  $\beta$  Oxybuttersäure entsteht die über die Acetoessigsäure durch Saurespaltung zu zwei Molekulen Essigsäure führt.



Es wird an Stelle der Buttersäure ein längerer Fettsäurerest dem Abbau unterzogen so wurden durch  $\beta$  Oxydation ein Molekül Essigsäure und eine um zwei Kohlenstoffatome armerere Fettsäure entstehen.

Den Nachweis für die Allgemeingültigkeit der  $\beta$  Oxydation der Fettsäuren in intermediären Stoffwechsel hat Knoop dadurch erbracht daß er Benzolterivate mit langgliedrigen Fettsäuren in der Seitenkette verführte. Es zeigte sich daß diejenigen Substanzen welche in der Seitenkette eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen haben wie die Phenylvaleriansäure  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  verbrannt werden während die Substanzen mit einer geraden Zahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette wie Phenylcapronsäure  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  Mengen von Benzoesäure und Phenylacetat (Phenylacetylalcohol) als Hippursäure (Benzoylglykoll) mit Glykoll gepaarte Substanzen entweder als Hippursäure (Benzoylglykoll) oder Phenacetursäure (Phenylacetylalcohol) wurde bei diesen Substanzen mit langgliedriger Seitenkette im Abbrennen in der Art erfolgt sein daß immer ein Kohlenstoff nach dem anderen aboxydiert wurde so wurde als einziges Endprodukt dieses Abbaues die Benzoesäure und Phenylacetat je nach der Gliederzahl der Seitenkette verständlich machen. Zudem ist es Friedmann<sup>90</sup> und Dakin<sup>91</sup> gelungen die oxydativen Zwischenstufen der  $\beta$  Oxydation nachzuweisen.



Wir haben gesehen daß der Abbau der aliphatischen Aminosäuren nach der Desaminierung und Decarboxylierung zu einer Fettsäure führt die nach den Regeln des Fettsäureabbaues durch  $\beta$  Oxydation über die Essigsäure zu Kohlenstoff und Wasser verbrannt wird. Bei den aromatischen heterocyclischen Aminosäuren gilt für die Seitenkette der gleiche Abbaumechanismus. Bei keiner der aromatischen und heterocyclischen Aminosäuren kommt es zur Ausscheidung von größeren Mengen ringhaltiger Körper im Urin. Es müssen bei diesen Sub-

stanzen nicht nur die aliphatischen Seitenketten abgebaut werden es muß im intermediären Stoffwechsel die Aufspaltung der Ringsysteme möglich sein. Für den Benzolring des Phenylalanins und Tyrosins wissen wir das sicher den Mechanismus der Aufspaltung des Benzolrings soll bei der Alkaptonurie eingegangen werden (s. S. 120).

Über das Schicksal der anderen ringförmigen Aminosäuren des Hists und des Tryptophans sind wir hinsichtlich der Aufspaltung des Rings wenig unterrichtet. Aus der Tatsache daß normalerweise keine größere Menge dieser Eiweißspaltprodukte ausgeschieden wird ist zu entnehmen daß auch der Histidin zugrunde liegende Imidazolring als auch der Indolring des Tryptophans im intermediären Stoffwechsel aufgebrochen werden. Hotake<sup>22</sup> gab Hunden 2—3 Wochen lang täglich 5—12 g Histidin als Chlorhydrat das zum größten Teil als Urokaninsäure



Urokaninsäure

ausgeschieden wurde. Bei der Durchblutung von Hundeleber mit Tryptophan entsteht in gleicher Weise wie bei der Durchblutung mit Indolbrenztraubensäure Kynurensäure (Matsuoka<sup>23</sup>).



Kynurensäure

Eine besondere Erwähnung bedarf noch der Abbau des Arginins. Das Arginin und zwar das d

Harnstoff zerlegt nicht. Es ist bis

des Arginins im

führt. Bei der Durchblutung der Leber mit inaktivem Arginin (Felix<sup>24</sup>) wird Arginin vollständig verbrannt eine Möglichkeit die nur dadurch gegeben scheint wenn ein anderer Weg des Abbaues für das Arginin noch möglich ist. Bei Verfütterungsversuchen von Arginin sah man die Kreatininausscheidung ansteigen. Es scheinen jedoch die Versuche nicht eindeutig zu sein obgleich ein Zusammenhang des Kreatinins und des Arginins sehr wahrscheinlich ist. Diesen Punkt soll beim Kreatinstoffwechsel noch einmal ausführlich gegangen werden.

Fasse ich die Hauptzüge des Abbaues der Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel noch einmal zusammen so sehen wir folgenden Ablauf der Reaktion. Zuerst Desaminierung in  $\alpha$  Stellung entweder oxidativ unter Bildung einer  $\alpha$  Ketonensäure oder hydrolytisch unter Bildung einer  $\alpha$  Oxy-säure. Nach

so daß  
1 Mol  
mehr  
tzen

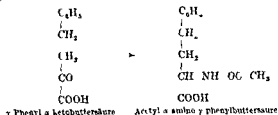
erfolgt jetzt noch mehr  
Carboxyl. Es entsteht  
sich in ein Molekül  
aufzuspalten. Bei  
entstehen auf diese Weise

Fettsäuren, die nurmehr drei Kohlenstoffatome verkettet enthalten. Diese im Stoffwechsel immer wiederkehrende Kette von drei Kohlenstoffatomen ist die Brücke, die vom Eiweiß zum Zucker und Fettstoffwechsel führt. Entsteht bei dem Abbau der  $\alpha$  Aminosäuren mit einer Kette von einer geraden Zahl von C-Atomen eine Fettsäure mit vier Kohlenstoffatomen, das Buttersäureradikal, so wird die Buttersäure, saure und weiterhin suchungen von Bon möglichst langen aliphatischen Aminosäuren, die in der Aminogruppe mit Benzolsulfosaure und Methyl substituiert waren erwiesen aufs neue den Mechanismus der  $\beta$ -Oxydation.

Es ist bereits wiederholt zum Ausdruck gekommen, daß der Organismus aus dem Nahrungseiweiß d. h. aus den einzelnen resorbierten Aminosäuren, <sup>Synthese von Aminosäuren im Organismus</sup> r synthetische Prozeß wird vom Organismus wesentlichen Energieverbrauch. Es ergibt Organismus auch die Bausteine zu dieser osäuren synthetisch aufbauen oder ist er

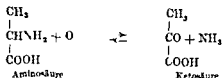
Es sei hier vorweggenommen, daß osäuren synthetisieren kann, aus Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin sowie Cystin, Lysin und Arginin. Bei diesen Aminosäuren, deren Zufuhr notwendig ist, kann der Organismus die Synthese des Kohlenstoffskeletts nicht ausführen. Der Vorgang der Aminierung ist für alle  $\alpha$  Aminosäuren prinzipiell derselbe. Ausnahmen machen nur die Diaminosäuren Lysin und Arginin. Der Aufbau des Kohlenstoffskeletts ist hingegen fast für jede Aminosäure verschieden.

Da die Aminogruppe in den Aminosäuren außerordentlich fest verankert <sup>Aminierung</sup> ist, so daß es in vitro nur auf Umwegen gelang, die Aminosäure in eine Fettsäure überzuführen, schien es ein Vorrecht der Pflanze zu sein, Aminosäuren zu produzieren. Erst im Jahre 1910 konnte Knoop<sup>96</sup> eine Aminosäuresynthese im Organismus eindeutig nachweisen. Nachdem O. Neubauer<sup>97</sup> gezeigt hat, daß der Hauptweg der Desaminierung ein oxydativer ist und über die  $\alpha$  Ketonensäuren führt, versuchte Knoop an Ketonensäuren die Einföhrung einer Aminogruppe vorzunehmen. Er verfütterte  $\gamma$  Phenyl  $\alpha$  ketobuttersäure. Diese Substanz wurde vom Hunde in die Acetylverbindung der  $\gamma$  Phenyl  $\alpha$  aminobuttersäure übergeführt. Auch die entsprechende Alkoholsäure (in diesem Falle die  $\gamma$ -Phenyl  $\alpha$  oxybuttersäure) lieferte allerdings nur in geringerer Menge die gleiche Acetylaminosäure.

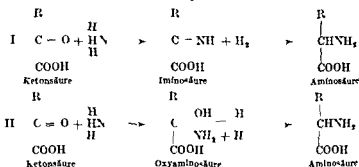


Fast gleichzeitig mit Knoop konnte Embden<sup>97</sup> und seine Schüler an der durchstromten Hundeleber zeigen, daß hier aus  $\alpha$  Keto und in Spuren auch aus  $\alpha$  Alkoholsäuren die entsprechenden Aminosäuren entstehen. Damit war auch für die im Eiweißmolekül vorkommenden physiologischen Aminosäuren der Weg der Synthese erwiesen. Der Wiederaufbau der Aminosäure aus der Keto-

säure ist dem oxydativen Abbauprozess entgegengesetzt. Es liegt wahrscheinlich ein umkehrbarer Prozess vor



Die Tatsache, daß es Knoop<sup>98</sup> später auch gelungen ist, in vitro durch Schütteln in Gegenwart von Palladiumschwarz die Ketonsäuren mit einer Ausbeute bis zu 66% in Aminosäuren überzuführen, zeigt eindeutig, daß dieser Vorgang der Aminosäurebildung aus Ketonsäuren eine allgemeine biologische Reaktion ist. Nachdem die Aminosäuresynthese in vitro gelungen war, konnte auch der Mechanismus dieser Reaktion eindeutig aufgezeigt werden. Über den Mechanismus der Aminierung stehen zwei Möglichkeiten zur Diskussion. Bei der einen Möglichkeit bildet sich aus der Ketonsäure unter Wasseraustritt mit Ammoniak die entsprechende Iminosäure; bei der anderen Möglichkeit entsteht aus der Ketonsäure durch Ammoniak zunächst die Oxyaminosäure und daraus die Aminosäure.



Knoop und Oesterlin<sup>99</sup> fanden, daß die Reaktion außer mit Ammoniak auch mit Methylamin gelingt, daß aber eine Aminierung mit Dimethylamin unmöglich ist. Aus dieser Tatsache folgt, daß die Reaktion nur auf dem ersten Wege erfolgen kann.

Unterschiede: Ketonsäuren aus Aminosäuren entstehen ständig beim Abbau der Aminosäuren. Versuche, einen Organismus mit Ketonsäuren zu ernähren, sind erfolgreich durchgeführt worden. Man muß nur darauf achten, daß die entsprechenden Ketonsäuren der ringförmigen Aminosäuren vorhanden sind.

Synthese der N-freien C-Skelette: Die zweite Frage bei der Aminosäuresynthese im Organismus ist die Frage nach der Entstehung der entsprechenden Ketonsäuren, d. h. der N-freien Skelette der Aminosäuren. Der Vorgang der Aminierung der Ketonsäuren dürfte bei allen α-Aminosäuren gleichartig sein. Mehrgestaltig ist lediglich der Aufbau des N-freien Restes. Wir haben bereits bei der Besprechung der einzelnen Aminosäuren angeführt, daß sie mit wenigen Ausnahmen (Glykoll, Prolin, Oxyprolin) als Substituenten des Alanins angesehen werden können. Die dem Alanin entsprechende Ketonsäure, die Brenztraubensäure, entsteht beim Abbau und Aufbau der Kohlenhydrate und liefert das wichtigste N-freie Skelett zur Aminosäuresynthese. Die Substituenten des Alanins können aus dem Kohlenhydrat- und Fettsäurestoffwechsel stammen. Außerdem besteht die Möglichkeit des Weges einer echten C-C-Synthese. Wahrscheinlich wird der N-freie Rest im wesentlichen durch Umbau der Nahrungsaminosäuren zum Wiederaufbau des Körpers.

erweises verwendet. Lediglich für das Glykokoll ist es wahrscheinlich, daß eine wesentliche Neubildung und Synthese im Organismus ständig stattfindet. Die Ansicht von Brugsch<sup>100</sup>, daß die Hippursäureproduktion des Menschen sich aus dem

späteren  
zuerhalte  
daß der  
nicht abn

Glykokolessäure (Zimmermann<sup>103</sup>) auch das N haltige Abbauprodukt des tierischen Purinstoffwechsels das Allantoin (beim Menschen werden die Purine nicht weiter abgebaut) ferner andere Aminosäuren des Eiweißmoleküls aus denen Glykokoll durch Abbau entstehen konnte herangezogen worden. Die beiden ersten mutmaßlichen Vorstufen des Glykokolls die Glykokolessäure und das Allantoin reichen bei weitem nicht aus um den möglichen Glykokollanfall zu decken. In Wirklichkeit wurde die Frage der Glykokollsynthese bei dem ersten Fall nur verschoben sein. Gegen die Annahme des Abbaues gewisser Aminosäuren zum Glykokoll spricht die bereits erörterte Tatsache, daß der Abbau der Aminosäuren zunächst mit der Desaminierung einsetzt. Es sind mannigfache Untersuchungen unternommen worden durch Verfütterung von Eiweißspaltprodukten (Csonka<sup>104</sup>, Griffith und Lewis<sup>105</sup>) eine direkte Bildung von Glykokoll nachzuweisen. Diese Versuche hatten alle ein negatives Ergebnis. Auch die Untersuchungen durch Kohlenhydratzufuhr die Glykokollsynthese eindeutig zu beeinflussen (Lewin<sup>106</sup>, Widmark und Jensen Carlen<sup>107</sup>, Griffith und Lewis<sup>108</sup>) hatten aus dem Grunde keine Klarheit gebracht, weil der Unsicherheit mit Glyoxylessäure und Zucker

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Organismus imstande ist Glykokoll weitgehend synthetisch zu bilden und daß er sein N freies Grundmaterial für diese Synthese aus Abbauprodukten, die sowohl dem Kohlenhydrat als auch dem Fettsäurereststoffwechsel entstammen entnehmen kann.

Auch die ringförmigen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin sind Substituenten des Alanins, da in diesen Aminosäuren der Ringkörper an das  $\beta$  Kohlenstoffatom des Alanins geheftet ist. Es scheint, daß der erwachsene Organismus den Benzol-, den Indol- und den Imidazolring nicht mehr synthetisieren kann. Osborne<sup>110</sup> spricht von der Unmöglichkeit der „Cyclopese“ im menschlichen Organismus. Es ist nicht ohne weiteres einleuchtend, warum gerade diese Ringe vom Organismus nicht gebildet werden können, nachdem er doch standig Purin- und Pyrimidinbasen synthetisiert und aufbaut. Es muß aber gesagt werden, daß bei Fehlen der

Ringförmige  
Aminosäuren

wurde, gilt auch für die Aminosäuren Cystin, Lysin und Arginin. Beim Cystin



Das Problem der Aminosäuresynthese im Organismus ist mit der Erkenntnis daß die oxydative Desaminierung und die reduktive Aminierung ein reversibler Vorgang sein dürfte in einem wesentlichen Punkte geklärt. Die durch Fütterungsversuche festgestellte Unmöglichkeit der Synthese gewisser ringförmiger und gewisser aliphatischer Aminosäuren kann in ihrer Auswertung noch nicht als vollständig abgeschlossen gelten.

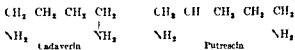
Biogene Amine  
(proteinogene  
Amine)

Wir haben gesehen daß im tierischen Organismus die Aminosäuren bei intakter Carboxylgruppe im intermediären Stoffwechsel desaminiert werden. Durch diesen Reaktionsablauf entstehen im intermediären Stoffwechsel aus den Aminosäuren keine Amine. Der Reaktionsablauf des Aminosäureabbaues in den pflanzlichen Organismen ist ein anderer. Hier wird zuerst die Carboxylgruppe abgespalten und dann erst die Aminogruppe. Auf diese Weise entstehen im pflanzlichen Organismus aus den Aminosäuren Amine, die in neuerer Zeit unter dem Namen biogene Amine oder proteinogene Amine zusammengefaßt werden. Diese Gruppe von Substanzen hat für den menschlichen Organismus große Bedeutung erlangt, da eine große Reihe von pathogenen Bakterien und pflanzlichen Faulniserrgern derartige Amine entstehen lassen und verschiedene dieser Amine schon in kleinster Konzentration für den Organismus differente d. h. giftige Eigenschaften besitzen.

Eine zweite nicht minder wichtige biologische Bedeutung haben die aus den Aminosäuren entstandenen Amine dadurch gewonnen, daß die wirksamen Bestandteile der Drüsen mit innerer Sekretion soweit sie uns bis jetzt bekannt sind, von derartigen Aminen sich ableiten. Ein Zeichen dafür, daß auch gewisse Organe des menschlichen Organismus Aminosäuren in Amine verwandeln können.

Ptomaine

Amine, die aus Aminosäuren stammen, sind uns erstmals als Leichengifte Ptomaine bekanntgeworden. Es sind dies das Cadaverin, welches sich vom Ornithin herleitet und das Putrescin, welches sich vom Lysin herleitet.



Beide Substanzen entstehen in Leichen beim Faulen unter der Erde. Sie kommen aber auch in geringer Menge bei einer Stoffwechselkrankheit, die den intermediären Aminosäurestoffwechsel betrifft, der Cystinurie vor (s. S. 111).

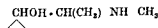
In der Therapie hat man schon lange von biogenen Aminen Gebrauch gemacht, ohne sie eigentlich zu kennen. Der Extrakt des Mutterkorns, das Secale, enthält als wirksamen Bestandteil das aus dem Tyrosin entstandene biogene Amin, das Paraoxyphenyläthylamin.

OH

CH<sub>3</sub>

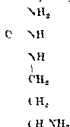
CHNH<sub>2</sub>

Der Efeuextrakt, ein seit Jahrtausenden in China gebräuchliches Arzneimittel, enthält ebenfalls einen Abkömmling des Tyrosins, das Ephedrin.

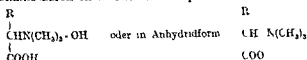




Dem aus Arginin entstehenden Agmatin ist in letzter Zeit wegen seiner Beziehungen zum Synthalin (s. S. 454) einige Bedeutung beigemessen worden

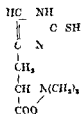


Die Betaine und Choline sind Verbindungen, die sich ihrer Struktur nach von den Aminosäuren durch Methylierung ableiten lassen. Nachdem wir wissen, daß der Organismus die Fähigkeit der Methylierung besitzt, ist es wahrscheinlich, daß er auch Betaine bilden kann, die durch vollständige Methylierung der Amino- gruppe aus Aminosäuren entstehen. Der Typus eines Betains ist



Betaine und  
Choline

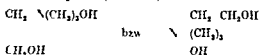
Die Betaine sind im Pflanzen- und Tierreich verbreitet. Das Anfangsglied der Reihe ist das eigentliche Betain



Das Ergothionein wurde im Schweineblut in Mengen bis zu 30 mg% und im menschlichen Blut bis zu 15 mg% gefunden.

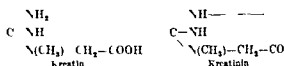
Außer diesen  $\alpha$  Betainen gibt es noch  $\beta$  und  $\gamma$  Betaine die sich von zwei basischen Aminosäuren durch Decarboxylierung und Methylierung herleiten. Bei der stark differenten Wirkung mancher Betaine ist es möglich daß die toxische Wirkung mancher durch Bakterienwirkung verdorbener Nahrungsmittel auf derartige Substanzen zurückgeführt werden kann.

Die Choline sind die den Betainen entsprechenden Alkohole. Das Anfangsglied dieser Reihe ist das Cholin eine quaternäre Ammoniumbase welches ein Bestandteil verschiedener Lipide (§ S. 486) ist.



Die nahen strukturellen Beziehungen zu den Aminosäuren lassen eine Entstehung von Cholin aus diesen verständlich erscheinen. Karrer<sup>113</sup> und seine Mitarbeiter konnten im Reagenzglas aus den Estern der verschiedensten Aminosäuren die entsprechenden Aminoalkohole mittels Natrium und Alkohol darstellen.

**Kreatin**  
**Kreatinin** Als Abbauprodukte des Eiweißes mit größter Wahrscheinlichkeit des Eiweißbausteins Arginin ist das Kreatin die Methylguanidinoessigsäure und das Anhydrid dieser Säure das Kreatinin anzusehen.



Das Kreatin steht als Derivat des Iminoharnstoffs dem Guanidin nahe und dürfte als Guanidind im Harn auch ein Imidazolring vorgeb und zu den Purinen. Die vorhergehenden Kapitel

Kreatin und Kreatin  
alkalische Lösung stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein

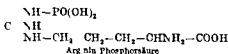
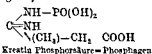
$\frac{\text{Kreatin}}{\text{Kreatinin}} = 2:13$  entspricht. Bei mineral-saurer Reaktion geht Kreatin quantitativ in Kreatinin über. Bei einer gepufferten Lösung (die in ihrer  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration dem lebenden Gewebe entspricht) geht innerhalb 24 Stunden 13% des Kreatins in Kreatinin über (Hahn und Mitarbeiter<sup>116</sup>). Beide Substanzen dürften verschiedene funktionelle Bedeutung haben obwohl sie sich sehr leicht ineinander umwandeln können.

**Kreatinin** mit dem Creatin in der Blutflussigkeit und im Harn  
die erste stickstoffhaltige Substanz im Harn  
wird bei intakter Nahrung

die absolute Menge des Kreatinins im Harn ebenso groß wie bei Eiweißzufuhr im Gegensatz zu Harnstoff der im Eiweißminimum stark vermindert ist. Folin<sup>118</sup> gibt an daß das Kreatinin bei kreatininfreier Ernährung im wesentlichen ein Produkt des endogenen Stoffwechsels ist. Man kann aus diesem Grunde ähnlich wie bei der endogenen Harnsäure von einer endogenen Kreatininquote sprechen. Im Eiweißminimum ist der Harnkreatinin Stickstoff bei Männern 23—26% bei Frauen 13.6—17.6% des Totalharn Stickstoffes.

(E Krauß<sup>119</sup>) Shaffer<sup>120</sup> war der erste der die Kreatininausscheidung in Zusammenhang mit der Entwicklung der Muskulatur des Individuums brachte

Kreatin ist zuerst von Chevreul in der Fleischbrühe dann von Liebig Kreatin in der Muskulatur nachgewiesen worden. Im Gegensatz zum Kreatinin, das ein Schlackenprodukt ist, ist das Kreatin eine Substanz, die im intermediären Stoffwechsel in der Muskulatur funktionelle Bedeutung hat. Die Vermutung, daß das Kreatin in einer Vorstufe im Muskel enthalten ist, ist neuerdings von Fiske und Subbarow<sup>121</sup> sowie von Eggleton<sup>122</sup> aufgeklärt worden, indem diese Forscher zeigten, daß das Kreatin an Phosphorsäure gebunden (als sog. Phosphagen) enthalten ist.



Kreatin-Phosphorsäure wird bei der Muskel-tätigkeit aufgespalten und in der Erholungsphase wieder resynthetisiert. Eine der Kreatin-Phosphorsäure entsprechende Arginin-Phosphorsäure wurde in den Muskeln wirbelloser Tiere gefunden. Kreatin ist im Harn nicht regelmäßig vorhanden. Es scheint, daß das

Kreatinurie

bei Zuckerkrankheit und in kachektischen Zuständen im Harn vor. In den meisten Fällen ist bei Vorhandensein von Kreatin im Harn das Harnkreatinin vermindert (Ausnahme im Fieber). Es wäre mit irgendeiner Stoffwechselstörung *ausgedehnte kasuistische Beitrag* *wird nicht quantitativ als Kreatinin ausgeschieden* verbunden.

Dieser Umstand hat die biologische Beziehung des Kreatins zum Kreatinin sehr lange zweifelhaft erscheinen lassen. Folin<sup>123</sup> zog sogar den Schluß, daß Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel voneinander relativ unabhängige Substanzen sind. Diese Ansicht kann sicherlich nicht in vollem Maße aufrechterhalten werden, da lang dauernde Fütterungsversuche mit Kreatin (Benedict und

\*) tun scheint verschieden zu sein, je nachdem es endogen entsteht oder exogen zugeführt wird.

Es wurde bereits erwähnt, daß Shaffer<sup>120</sup> erstmals darauf hingewiesen hat, daß Kreatin und Kreatinin mit der Funktion der Muskulatur etwas zu tun haben müssen. Das reichliche Vorkommen von Kreatin im Muskel wies darauf hin. Seit der Entdeckung der Kreatin-Phosphorsäure weiß man, daß diese Substanz ähnlich wie das Lactacidogen mit der Kontraktion des Muskels ursächlich in

Funktion des Kreatins

Die Resultate sind verschieden. Diese Widersprüche können darin begründet sein, daß man sich über den Begriff des Muskeltonus und besonders über die zur Untersuchung gelangten Zustände des Tonus (Puhetonus, Reflextonus, tetanische Dauerkontraktur) nicht einheitlich verhält. Die Theorie von Burridge<sup>124</sup> und von Tiegs<sup>125</sup>, wonach Kreatin die auftretende Milchsäure neutralisieren

soll, ist unbewiesen. Die Beziehungen der Muskelatigkeit zur Kreatininausscheidung wurden von den verschiedensten Autoren untersucht. Auch hier sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Im wesentlichen fanden aber die Untersucher (Hoogenhuyze<sup>130</sup>, Shaffer<sup>131</sup>, Burger<sup>132a</sup>), daß während der Muskelatigkeit eine gesteigerte Kreatininausscheidung einsetzt. Besonders bei Erhöhung des Muskeltonus (militärisches Strammstehen) wurde Kreatinin vermehrt gefunden. Im Schlafe bei vermindertem Tonus, sinkt die Kreatininausscheidung.

Die Erkenntnis, daß Kreatininausscheidung mit dem Muskelstoffwechsel in Beziehung steht, hat dazu geführt, bei einer Reihe von pathologischen Zuständen die Kreatininausscheidung zu untersuchen. Bei allgemeiner Muskelschwäche ist die Kreatininausscheidung niedrig. Die von Burger<sup>132b</sup> gezeigte Paralleltät zwischen Kreatininausscheidung und Muskelmasse ist durch die

E Krauß<sup>133</sup> einen beträchtlich gesteigerten Kreatininquotienten bei einem fieberlosen Spättetanus. Aus den bei pathologischen Zuständen gewonnenen Erkenntnissen über den Kreatin- und Kreatinstoffwechsel läßt sich nur sagen,

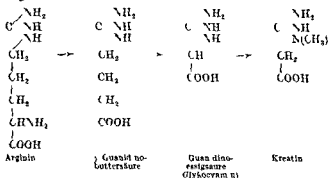
Klärung der Frage, inwieweit das Kreatin mit dem Tonus der Muskulatur in Beziehung zu setzen ist. Sie erwiesen lediglich, daß die Muskelkontraktion als solche zur Kreatin-Phosphorsaure Beziehung hat.

Die Tatsache, daß im Fieber eine erhöhte Kreatininausscheidung gefunden wurde und daß im Hunger und bei Kohlenhydratmangel sich eine Kreatinurie einstellt, deutet darauf hin, daß alle Zustände, bei denen ein größeres Kohlenhydratbedürfnis vorhanden ist, auf den Kreatin- und Kreatinstoffwechsel einwirken. Sowohl die Mehrausscheidung von Kreatin im Fieber als auch die Hungerkreatinurie verschwindet, wenn genügend Kohlenhydrat gegeben wird (Cathcart<sup>134</sup>). Auch nach Darreichung von Zuckerbildnern verschwindet die Kreatinurie. In gleichem Sinne sprechen die Versuche von Pekelharing<sup>135</sup>, der bei Einspritzung von Kreatin bei Hungertieren eine viel größere Kreatin ausscheidung fand als bei wohlgenährten Versuchstieren. Auch die bei schwerem Diabetes auftretende Kreatinurie dürfte im Sinne eines Zuckermangels zu deuten sein. Über den Mechanismus der gesteigerten Kreatinurie bei Kohlenhydratmangel kann man keine sicheren Angaben machen. Die Frage geprüft, ob die bei Kohlenhydratmangel auftretende Kreatinurie ursächlich für die Kreatinurie anzusehen ist. Auch Alkalose verursacht Kreatinurie. Alkalose verursacht Kreatinurie.

macht werden

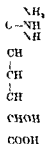
Vorstufen des Kreatins und Kreatinins im Organismus weiß man bis heute keine eindeutigen Angaben zu machen. Die nachstliegende Möglich

dieser Richtung



Die Versuche durch übermäßige Zufuhr von Arginin (Jaffé<sup>136</sup> Baumann und Marker<sup>137a</sup> Baumann und Hines<sup>137b</sup> Lieben und László<sup>138</sup> Rose und Cook<sup>139</sup>) eine Vermehrung des Harnkreatins oder Harnkreatinins zu erzielen sind nicht eindeutig. Verfütterungsversuche von Arginin an Säuglingen die von Gyorgy und Thannhauser<sup>140</sup> zum Nachweis einer Purinbildung aus Arginin unternommen wurden zeigten keine Vermehrung des Harnkreatins. Thomas<sup>141</sup> zieht aus diesen negativen Ergebnissen den Schluß daß der Arginin-Komplex des Eiweißes bereits eine Umwandlung zu Kreatin erfahren dürfte solange er noch innerhalb des Proteinmolekuls gebunden ist. Diese Ansicht die bereits von Seemann<sup>142</sup> geäußert wurde entbehrt bisler der experimentellen Begründung.

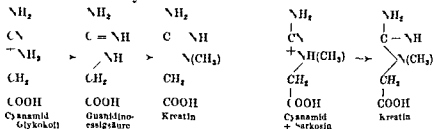
Die neueren Untersuchungen von Felix<sup>143</sup> und seinen Mitarbeitern zeigen daß die dem Arginin entsprechende Alkoholsäure die Argininsäure beim Kanin



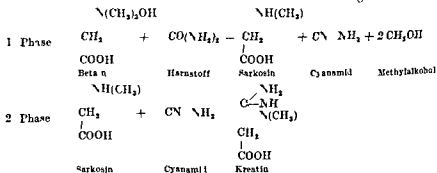
chen und Hund eine Vermehrung der Kreatinin- und Kreatinausscheidung bewirkt. Damit ist wieder das Arginin als Muttersubstanz der Kreatinkörper wahrscheinlicher geworden. Es ist aber das Problem der Kreatinbildung aus Arginin damit in keiner Weise gelöst.

Die Betrachtung der quantitativen Verhältnisse macht es schwer die Muttersubstanz des Kreatins lediglich im Arginin zu suchen. Im Eiweißminimum wird nach F. Krauß<sup>119</sup> beim Mann 23–26% also annähernd ein Viertel des Totalstickstoffs als Kreatin-Stickstoff ausgeschieden. Der Arginin-Stickstoff der Körperproteine ist höchstens auf 12% des Gesamtweiß-Stickstoffs zu schätzen. Zieht man in Rechnung daß ein Teil des Arginins durch Arginase zerlegt wird und für die Kreatinbildung nicht in Frage kommt so kann man

aus dieser zahlenmäßigen Überlegung ableiten, daß ein großer Teil des Kreatins nicht aus dem Arginin stammen kann. Von den Bruchstücken des Eiweißmoleküls, die ein Viertel des Gesamteiweiß Stickstoffs ausmachen und als Muttersubstanzen des Kreatins mit in Frage kamen, ist eigentlich nur das Glykokoll anzusehen. In Übergang von Glykokoll in Kreatin ist durchaus möglich. Im Reagenzglas entsteht durch Einwirkung von Cyanamid auf Glykokoll Guanidinesigsäure. Durch einfache Methylierung wurde Guanidinoessigsäure in Kreatin übergehen können. Es konnte zunächst auch eine Methylierung des Glykokolls zu Monomethylglykokoll (= Sarkosin) führen und dann erst durch Cyanamid zur Kreatinsynthese führen.



Fujinuma<sup>144</sup> hat durch gleichzeitige Injektion von Sarkosin und Harnstoff bei Kaninchen eine bedeutende Steigerung des Kreatins erzielt. Die einzige Schwierigkeit für die Annahme einer solchen Synthese im Stoffwechsel ist die Entstehung von Cyanamid im Organismus. Immerhin ist die Bildung von Cyanamid aus Harnstoff oder aus dessen Vorstufen möglich. Auch die von Riesser<sup>145</sup> angenommene Bildung des Kreatins aus vollständig methyliertem Glykokoll dem Betain hatte eine ähnliche Reaktion zur Voraussetzung:



In gleicher Weise wie aus dem Betain konnte auch aus dem in den Lipoiden vorgebildeten Cholin Kreatin entstehen. Riesser<sup>145</sup> hat nach Cholininjektionen den Kreatingehalt der Muskeln steigen sehen und auch eine Vermehrung der Kreatinausscheidung erzielt. Merkwürdigerweise fanden Abderalden<sup>146</sup> und seine Mitarbeiter bei gleichzeitigem Zusatz von Cholin und Arginin zu einem Gemisch von Muskel und Leberbrei eine Kreatinaureicherung. Aber auch diese Ausschläge sind so gering, daß man eindeutige Rückschlüsse auf die Kreatinbildung nicht ziehen kann.

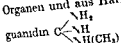
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Arginin nicht die einzige Vorstufe des Kreatins im Organismus sein kann und daß noch andere Eiweißbausteine wahrscheinlich das Glykokoll und seine Methylierungsprodukte als Muttersubstanz für das Kreatin und Kreatinin in Frage kommen.

Die von Benedict<sup>147</sup> geäußerte Vorstellung, daß das Harnkreatin erst in der Niere gebildet wird, ist durch den Nachweis von Kreatinin in den Körper

Unmöglichkeit widerlegt. Die Niere ist das Ausscheidungsorgan für das Kreatinin. Nachdem oben bereits gesagt wurde, daß die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins im wesentlichen sich in seinen täglichen Quantitäten nicht ändert, ist die von O. Neubauer<sup>149</sup> vorgeschlagene Methode der Belastung mit Kreatinin als Nierenfunktionsprüfung als eine beachtenswerte klinische Methode eingeführt worden. Bei Nierenfunktionsstörung leidet neben der Harnsäureausscheidung die Kreatininausscheidung am frühesten und eine Störung der Nierenfunktion wird daher durch eine Belastung frühzeitig klinisch verwertbare Ausschlüsse geben. An Stelle der Belastung kann man auch die einfachere Kreatininbestimmung im Blutserum ausführen. Der normale Wert im Blutserum ist 1,5—2,5 mg%. Höhere Werte als 2,5 mg% sind im Sinne einer Nierenstörung aufzufassen.

Zweifellos bestehen auch von Seiten der endokrinen Drüsen Beziehungen zum Kreatin und Kreatininstoffwechsel. Die zahlreichen Angaben in der Literatur sind aber so diffus und widersprechend, daß man nur Zusammenhänge (Epithelkörperchen, Sexualdrüse) annehmen, aber über die eigentlichen Zusammenhänge wenig Positives aussagen kann.

Außer Kreatin und Kreatinin sind noch andere Guanidinbasen aus tierischen Organen und aus Harn isoliert worden. Hier ist zu erwähnen das Monomethylguanidin



und das asymmetrische Dimethylguanidin



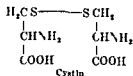
Kutscher und Lohmann<sup>149</sup> sowie Ingeland<sup>150</sup> isolierten das Monomethylguanidin aus Harn. Auch das asymmetrische Dimethylguanidin ist von Ingeland aus Harn isoliert worden. Aus dem Befunde, daß diese Basen von Koch<sup>151</sup> im Harn von Hunden denen die Epithelkörperchen entfernt wurden, in größerer Menge gefunden wurden, zogen Noel Paton und Findlay<sup>152</sup> den Schluß, daß eine Hypothese die in

ausgelöst werden konnten. Rada und Liegmann<sup>154</sup> daß diese Basen Harn entstehen und primär im Harn nicht vorkommen. Vonwendungen nach ihren experimentellen Befunden stichhaltig erscheinen ist es nicht unwahrscheinlich, daß geringe Mengen Guanidinbasen auch im Harn vorkommen können. Die Schlußfolgerung aber, daß bei Epithelkörperchenexstirpation und Tetanie ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Auftreten der Guanidinbasen vorhanden wäre, erscheint nach den vorliegenden Resultaten sehr fraglich. Auch für die von Frank Stern und Nothmann<sup>155</sup> gemachte Hypothese, daß diese Basen im intermediären Stoffwechsel aus Kreatin entstehen und für den physiologischen Muskeltonus als tonisierende Substanzen anzusehen sind, ist bisher kein eindeutiger Beweis erbracht.

Die Cystinurie ist wie ihr Name sagt durch Ausscheidung von reichlichen Mengen von Cystin bedingt. Die Mengen von Cystin, welche zur Ausscheidung kommen, können bis zu 18 g pro die betragen. Es ist leicht verständlich, daß bei derartigen großen Mengen einer sehr schwer löslichen Substanz die in den ableitenden Harnwegen bereits ausfällt der Steinbildung Vorschub geleistet wird. Die Steinbildung war es auch, welche zur Entdeckung des Cystins führte. Wollaston<sup>2</sup> beschrieb im Jahre 1810 zum ersten Male einen Cystinstein, aber erst in neuerer Zeit wurde die Herkunft des Cystins aus dem Eiweißmolekül durch Morner<sup>156</sup> und Limbden<sup>157</sup> erkannt und die Pathogenese der Cystinurie als Störung des intermediären Cystinabbaues klargelegt. Das Cystin ist wie bereits bei der Zusammensetzung des Eiweißmoleküls besprochen wurde, der



Hauptträger des Schwefels im Eiweißmolekül ist ein Alanin mit einer Sulfhydrylgruppe. Man glaubte, daß von dem Cystin (Neuberg und Mayer<sup>159</sup>) zwei isomere Verbindungen vorkommen, von denen das eine das Steincystin sei. Emil Fischer und Suzuki<sup>159</sup> wiesen nach, daß Cystin aus Roßhaar und aus Stein identisch sind.



Inwieweit das Glutathion bei der Cystinurie in die Abbaustörung mit einbegriffen ist, ist bisher nicht untersucht.

Beim normalen Abbau des Cystins erscheint der in ihm enthaltene Schwefel im Harn in oxydierter Form als  $\text{SO}_4$  Ion mit Alkalien zu schwefelsauren Salzen vereint.

Ob der

scheinlich

bei oraler Gabe von mehreren Gramm Cystin  $\frac{1}{3}$  als Sulfat  $\frac{1}{3}$  als sog. Neutralschwefel aus. Auch beim Cystinuriekranken wird ein Teil des endogen entstehenden

scheidet es.

Untersucht

Untersucher fanden, daß ein beträchtlicher Teil des per os zugeführten Cystins

(Shaffer<sup>161</sup> und Shirley Hele<sup>16</sup>)

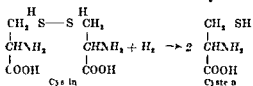
staturie scheint fürs erste in der Ab

normalerweise sehen wir nach Cystin

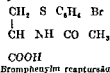
Urin gleichzeitig mit der Harnstoff

ausströmung erfolgt. Es dürfte damit zu erklären sein, daß die Amination und Lösung des Schwefels aus der Disulfidbindung ziemlich gleichzeitig am Cystinmolekül erfolgt.

Der Reaktionsmechanismus der Abspaltung der Schwefelgruppe kann nach zwei Arten verlaufen. Durch Reduktion von Cystin kann das Cystein entstehen:



Für diese Art der Reaktion wäre zu beachten, daß verfüttertes Cystin beim Cystinkranken als Cystin ausgeschieden wird. Eine Reaktion, die eine Oxydation im Organismus zum Disulfid zugrunde liegt. Für die Möglichkeit eines intermediären Auftretens von Cystein scheint die Tatsache zu sprechen, daß bei Verfütterung von Halogenbenzolen sog. Mercaptursäuren auftreten. Die Mercaptursäuren sind Abkömmlinge des Cysteins, bei denen die Aminogruppe acetyliert ist:



Für das intermediäre Auftreten von Cystein kann auch der von Lewis und McGinty<sup>163</sup> beim Kaninchen erhobene Befund gelten, daß bei oraler Zufuhr Phenyluraminocystin im Harn als Phenyluraminocystein erscheint.

Die oxydative Aufspaltung des Cystinmolekuls führt im Reagenzglas, wie Friedemann<sup>144</sup> zeigen konnte, zur Cysteinsäure



Beim Erhitzen der Cysteinsäure in wäßriger Lösung unter Druck entsteht, wie der gleiche Forscher zeigen konnte, das der Cysteinsäure entsprechende Amin, das Taurin



Das Taurin ist eine physiologisch im Körper entstehende Substanz die mit Chol

von Cholsäure bedingt aber keineswegs wie irrtümlich in der Literatur angegeben wird eine Mehrausscheidung von Taurocholsäure

Aus diesen experimentellen Befunden geht hervor daß im Tierkörper die Lösung der Disulfidbindung im Cystin sowohl auf oxydativem Wege (Taurinbildung) als auf reduktivem Wege (Cystein) vor sich gehen kann. Bisher kann man nicht mit Sicherheit entscheiden welcher von den beiden Wegen für den

stellung Eppingers<sup>145</sup> in der Leichengalle eines Cystinuriekranken die eine normale Menge einer schwefelhaltigen Gallensäure wahrscheinlich Taurocholsäure enthielt, dafür, daß bei dem Cystinuriekranken der oxydative Weg über von Altmann<sup>147</sup> erkrankten ebenso Galle entspricht

solche Untersuchungen lassen aber keinen Rückschluß auf die quantitativen Verhältnisse zu. Die Frage ob die oxydative Aufspaltung des Cystinmolekuls, die zur Taurinbildung führt teilweise gestört ist ist durch diese Versuche nicht entschieden, obwohl es wahrscheinlich ist daß die Störung bei der Cystinurie nicht durch eine Behinderung des Weges der zum Taurin führt, verursacht ist.

Von besonderem Interesse ist die Frage ob die Lösung der Disulfidbindung im Cystin vor oder nach der Abspaltung der Aminogruppe statthat. Die Bindung der Cholsäure an der Aminogruppe im Taurin weist darauf hin, daß bei der oxydativen Spaltung eine Lösung der Disulfidbindung vor der Desamidierung

C  
is  
o

keit  
die A  
durch  
wiede



Außer bei der richtigen Cystinurie kennen wir die Ausscheidung von Cystin im Harn noch bei der akuten gelben Leberatrophie wo wir das Cystin neben Leucin und Tyrosin finden. Ich konnte wiederholt bei schwerstem Salvarsan-ikterus im Harn Cystin nachweisen. Auch bei Phosphorvergiftung wurde Cystin im Harn festgestellt. Nachdem Kaufmann<sup>176</sup> und Abderhalden<sup>177</sup> erstmals bei einem 21½ Monate alten Kind in L<sup>1</sup> filtrate festgestellt haben ist diese Beobachtung wiederholt gemacht und in neuester Zeit worden. Umber<sup>179</sup> vermutet daß derartige Cystinfiltrate auch bei konstitutioneller Cystinurie vorkommen und zu entzündlichen Infiltraten in der Muskulatur führen konnten.

Das klinische Bild der Cystinurie ist vollständig uncharakteristisch. Der Urnabfund der eindeutigen sechseckigen Krystalle deren Form der Benzolformel außerordentlich ähnlich ist oder die Ausscheidung von weißlichem

und Störungen des kolloidalen Milieus des Harnes in Frage. Die Cystinsteine können entweder reine Cystinsteine sein oder auch Schichten von anderen Harnsalzen enthalten. Es braucht durchaus nicht bei jeder Cystinurie zur Steinbildung zu kommen. So hatte von fünf cystinurischen Familienmitgliedern die Looney, Berglund und Graves<sup>181</sup> beschrieben nur eine Person Steine.

Cystin ist wie in amerikanischen Tierversuchen festgestellt wurde eine Aminosäure die der Körper selbständig nicht synthetisieren kann und die im Nahrungsprotein enthalten sein muß. Da beim Cystinuriekranken keine komplette Störung des Cystinabbaues vorliegt und immer noch Teile des mit der Nahrung zugeführten Cystins verwertet werden kommt es nicht zu schweren Allgemeinstörungen des Wachstums und der Ernährung. Die intermediäre partielle Abbaustörung welche bei den bisher beobachteten menschlichen Cystinuriekranken vorlag ist eine ungefährliche Erkrankung sofern nicht durch Infektion der ableitenden Harnwege schwere Störungen verursacht werden.

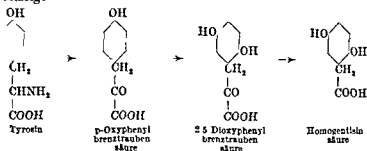
Diagnostisch bildet die Cystinurie wegen des charakteristischen Harn-

Teilen Aceton, Alkohol und Äther versetzt nachdem mit Essigsäure angesäuert wurde. Beim Stehen kristallisiert das Cystin in charakteristischen Krystallen aus.

höchstens 1 g pro Liter Harn  
zeigt sich  
schlecht  
Medien  
alkalisch

— 14. Jahrgang der Zeitschrift für Kinderheilkunde und Gynäkologie  
von Jakob und Klemmner<sup>182</sup>  
oben  
oben  
zu  
bei

ein Stehenbleiben des intermediären Stoffwechsels bei einem normalen Zwischenprodukt anzeigt



Wir haben bei der Alkaptonurie die Möglichkeit, den normalen Abbau einer Aminosäure, speziell den Abbau des Tyrosins zu studieren, da nur normale Zwischenprodukte

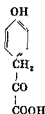
O Neubauer<sup>202</sup>

schritten Ware

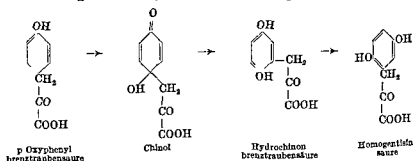
so mußte beim Tyrosin das entsprechende Amin, das Tyramin, die Homogentilsäureausscheidung erhöhen. In gleicher Weise mußte dies auch für den ent-

hieser  
re ist  
mino  
erung

... hydrolytische Desaminierung zur  
abstanzen ist ein Homo  
wird vielmehr nur durch  
die Paraoxyphenylbrenz  
e<sup>204</sup>)

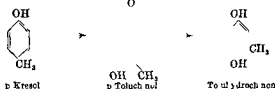


Durch diese bei der Alkaptonurie gewonnene Erkenntnis folgt Neubauer<sup>202</sup> mit Recht, daß bei allen Aminosäuren die Desaminierung im intermediären Stoffwechsel vorwiegend eine oxydative Desaminierung ist

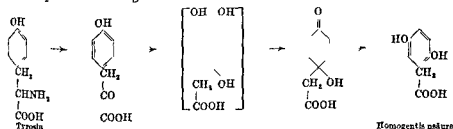


Der Weg  
geht über zwei  
traubensäure  
Übergang eine

Hydrochinon eine Umlagerung der Substituenten am Benzolring Eine ähnliche  
Kresol durch Oxydation mit Superoxyden  
gestellt daß die Umlagerung von p Kresol  
über das p Toluchinol geht

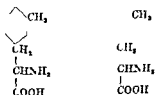


Überträgt man diese Reaktion mit Erich Meyer<sup>206</sup> und E. Friedmann<sup>207</sup>  
auf die Homogentisinsäurebildung aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure so wurde  
diese Reaktion über das Chinol der p-Oxyphenylbrenztraubensäure laufen wie  
Thannhauser<sup>208</sup> dies durch Oxydation von Tyrosin im Reagenzglas mit  
Kalumpersulfat zu zeigen versuchte

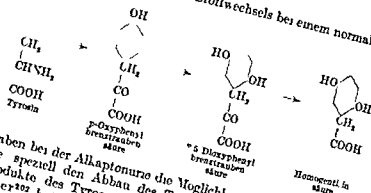


Es ist die Frage zu erörtern ob nicht die endständige Carboxylgruppe zuerst  
aboxydiert wird und die Chinolbildung bei der so entstehenden p-Oxyphenyl-  
essigsäure einsetzt  
essigsäure führen d  
als Zwischenprodukt  
säure hingegen (Nei  
ist das normale Zwischenprodukt

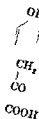
Chinole sind bisher im Organismus als Zwischenprodukte nicht gefunden  
worden eine Tatsache die durch die große Geschwindigkeit mit der Chinole in  
Hydrochinon übergehen erklärt ist



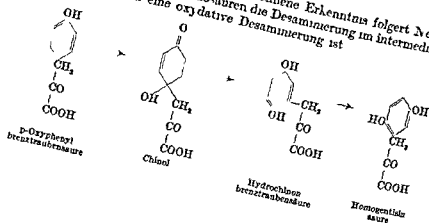
Der Eiweißstoffwechsel  
ein Stehenbleiben des intermediären Stoffwechsels bei einem normalen Zwischenprodukt anzeigt  
OH



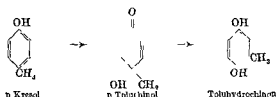
Wir haben bei der Alkaptonurie die Möglichkeit den normalen Abbau einer Aminosäure speziell den Abbau des Tyrosins zu studieren da nur normale Zwischenprodukte des Tyrosinabbaues zur Homogentisinausscheidung führen O Neubauer<sup>202</sup> hat in seiner grundlegenden Arbeit diesen Versuchsweg beschritten. War beim Aminosäureabbau die Decarboxylierung der erste Schritt so mußte beim Tyrosin das entsprechende Amin das Tyramin die Homogentisinsäureausscheidung erhöhen. In gleicher Weise mußte dies auch für den entsprechenden Alkohol den Paraoxyphenylalkohol und die Paraoxyphenyllessigsäure der Fall sein (Blum<sup>203</sup>). Diese Voraussetzung trifft nicht zu, keine dieser Substanzen beeinflusst die Homogentisinsäurebildung. Aus dieser Tatsache ist zu folgern daß der erste Schritt am Molekül im intermediären Abbau der Aminosäuren die Desaminierung sein muß (s. S. 94). Die reduktive Desaminierung führt zur Paraoxyphenylpropionsäure die hydrolytische Desaminierung zur Paraoxyphenylmilchsäure. Keine dieser beiden Substanzen ist ein Homogentisinsäurebildner. Die Homogentisinsäurebildung wird vielmehr nur durch das Produkt der oxydativen Desaminierung durch die Paraoxyphenylbrenztraubensäure beeinflusst (Neubauer<sup>202</sup> und Kotake<sup>204</sup>).



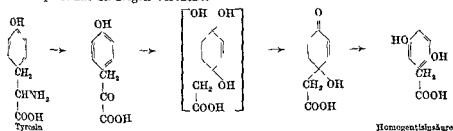
Durch diese bei der Alkaptonurie gewonnene Erkenntnis folgt Neubauer<sup>202</sup> mit Recht daß bei allen Aminosäuren die Desaminierung im intermediären Stoffwechsel vorwiegend eine oxydative Desaminierung ist



Wird die p Oxyphenylbrenz-  
 verwandelt, so verlangt der  
 Übergang eines in Parastellung substituierten Phenols in ein substituiertes  
 B



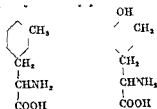
Überträgt man diese Reaktion mit Erich Meyer<sup>206</sup> und E. Friedmann<sup>207</sup> auf die Homogentisinsäurebildung aus p Oxyphenylbrenztraubensäure, so wurde diese Reaktion über das Chinol der p Oxyphenylbrenztraubensäure laufen, wie Thannhauser<sup>208</sup> dies durch Oxydation von Tyrosin im Reagenzglas mit Kaliumpersulfat zu zeigen versuchte



Es ist die Frage zu erörtern, ob nicht die endständige Carboxylgruppe zuerst aboxydiert wird und die Chinolbildung bei der so entstehenden p Oxyphenyl essigsäure einsetzt  
 als Zwischenprodukt  
 saure hingegen (Neubauer<sup>202</sup>) geht vollständig in Homogentisinsäure über und ist das normale Zwischenprodukt

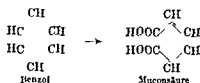
Chinole sind bisher im Organismus als Zwischenprodukte nicht gefunden worden, eine Tatsache, die durch die große Geschwindigkeit mit der Chinole in Hydrochinon übergehen, erklärt ist

Zu der Bildung eines p Chinols gehört die zur Seitenkette para ständige

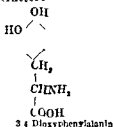




Aber obgleich beide Substanzen nicht über das normale Zwischenprodukt, über

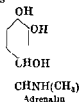


Das Zustandekommen der Muconsäure zeigt eindeutig, wie aus den oben stehenden Formeln ersichtlich ist, daß der Benzolring über das o Chinon im intermediären Stoffwechsel aufgebrochen werden kann. Fromherz und Hermanns<sup>210</sup> haben im weiteren Verfolg dieser Idee ein Brenzcatechinderivat des Phenylalanins im Tierversuch verfüttert



Bei diesen Versuchen wurde gefunden, daß dieses Dioxyphenylalanin (Brenzkatechinphenylalanin) beim Tier genau so verbrannt wird wie die p Oxyphenylbrenztraubensäure. Die Substanz muß also auf dem Wege der orthochinoiden Aufspaltung des Benzolringes abgebaut worden zeigen im Gegensatz zu Neubauer<sup>202</sup> traubensäure beim Alkaptonuriker.

Die Untersucher schließen daraus, daß die Substanz beim Alkaptonuriker auf einem anderen Wege als über die parachinoide Aufspaltung abgewandelt wurde. Dieser Schluß ist nicht zwingend, da die alkaptonurische Störung keine komplette zu sein braucht und immer noch gewisse Mengen von p Oxyphenylbrenztraubensäure durch die parachinoide Aufspaltung des Benzolringes abgewandelt werden können. Hingegen dürfte die von Fromherz und Hermanns<sup>210</sup> festgestellte Tatsache, daß bei normalen Tieren Brenzcatechinphenylalanin abgebaut wird, ferner, daß die in Parastellung substituierten Phenylalanine abgebaut werden, die Annahme berechtigt erscheinen lassen, daß eine orthochinoide Abwandlung substituierten Benzole nach dem Vorgang der Muconsäurespaltung möglich ist. Im gleichen Sinne spricht auch das physiologische Vorkommen von Brenzcatechinderivaten, von denen hier nur Adrenalin hervorgehoben sei, im Organismus.

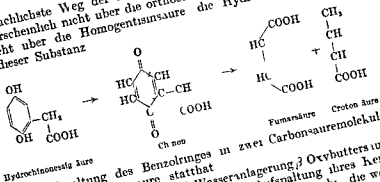


Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Chemie und Physiologie der Erweißkörper

Der hauptsächlichste Weg der Aufspaltung des Benzolkerns im Organismus erfolgt wahrscheinlich nicht über die orthochoinide Oxydation zur Muconsäure, sondern geht über die Homogentisinsäure die Hydrochmonessigsäure zum p Chonon dieser Substanz

O=C1C=CC(=O)C=C1  $\rightarrow$  OC(=O)C1=CC=CC=C1 + OC(=O)C1=CC=CC=C1



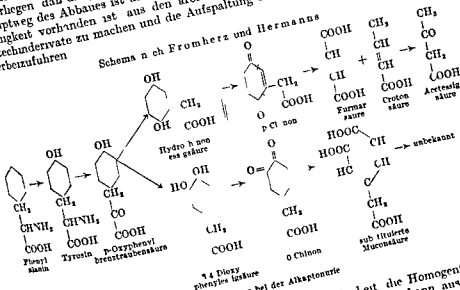
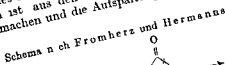
OH COOH  
O  
Ch non

Hydrochinoxessig Säure

worauf die Aufspaltung des Benzolringes in zwei Carbonsäuren Die  
Fumarsäure und die Crotonsäure stattfindet

Aus der Crotonsäure entsteht durch Wassereinlagerung, 3 Oxybuttersäure im  
aromatischen Aminosäuren gehen also bei der Aufspaltung ihres Kernes im  
intermediären Stoffwechsel in Acetonkörper über eine Tatsache die wegen des  
Auftretens von Acetonkörpern bei besonderen Verhältnissen der Alkaptonurie  
(hatachi) noch zu besprechen sein wird Wir haben gesehen daß die aroma-  
tischen Aminosäuren auf zwei Wegen abgebaut werden können von denen der  
eine über die orthochoinide Aufspaltung des Benzolringes zur Crotonsäure (Homo-  
gentisinsäure) zur Fumarsäure und Crotonsäure führt Es dürfte keinem Zweifel  
unterliegen daß die p chinoiden Aufspaltung der aromatischen Aminosäuren der  
Hauptweg des Abbaues ist und daß nur in gewissen Zellgruppen die spezifische  
Fähigkeit vorhanden ist aus den aromatischen Erweißspaltprodukten Brenz-  
cateschinderivate zu machen und die Aufspaltung des Ringes über Orthochoinone  
herbeizuführen

Schema nach Fromherz und Hermanns



74 Diox  
phenyls Isäure  
Sitz der Störung bei der Alkaptonurie  
muß in der Unfa  
Alanton

Die Störung bei der Alkaptonurie muß in der Unfähigkeit die Homogentisin-  
säure weiter abzubauen liegen d.h. der Alkaptonurikerkrankte kann aus dem  
Hydrochinon aus irgendwelchen Gründen das substituierte p Chinol nicht bilden

[illegible]

Die Unfähigkeit der p Chinolbildung ist die Störung bei der Alkaptonurie. Diese Störung ist meistens keine komplette, da ein großer Teil der Kranken wechselnde Mengen Homogentisinsäure ausscheidet.

Diese Deutung der Stoffwechselstörung bei der Alkaptonurie ist bisher  
 1. ...  
 2. ...  
 3. ...  
 4. ...  
 5. ...  
 6. ...  
 7. ...  
 8. ...  
 9. ...  
 10. ...  
 11. ...  
 12. ...  
 13. ...  
 14. ...  
 15. ...  
 16. ...  
 17. ...  
 18. ...  
 19. ...  
 20. ...  
 21. ...  
 22. ...  
 23. ...  
 24. ...  
 25. ...  
 26. ...  
 27. ...  
 28. ...  
 29. ...  
 30. ...  
 31. ...  
 32. ...  
 33. ...  
 34. ...  
 35. ...  
 36. ...  
 37. ...  
 38. ...  
 39. ...  
 40. ...  
 41. ...  
 42. ...  
 43. ...  
 44. ...  
 45. ...  
 46. ...  
 47. ...  
 48. ...  
 49. ...  
 50. ...  
 51. ...  
 52. ...  
 53. ...  
 54. ...  
 55. ...  
 56. ...  
 57. ...  
 58. ...  
 59. ...  
 60. ...  
 61. ...  
 62. ...  
 63. ...  
 64. ...  
 65. ...  
 66. ...  
 67. ...  
 68. ...  
 69. ...  
 70. ...  
 71. ...  
 72. ...  
 73. ...  
 74. ...  
 75. ...  
 76. ...  
 77. ...  
 78. ...  
 79. ...  
 80. ...  
 81. ...  
 82. ...  
 83. ...  
 84. ...  
 85. ...  
 86. ...  
 87. ...  
 88. ...  
 89. ...  
 90. ...  
 91. ...  
 92. ...  
 93. ...  
 94. ...  
 95. ...  
 96. ...  
 97. ...  
 98. ...  
 99. ...  
 100. ...

verschwindet. Katsch<sup>212</sup> konnte zeigen, daß tatsächlich bei reiner Eiweißfettkost bei einem alkaptonkranken Kinde die Homogentisinsäureausscheidung vollständig zurückgeht, während gleichzeitig Aceton auftritt. Ein auf den ersten Blick absolut paradoxes Verhalten, da man nach der oben gegebenen Formulierung von einer Eiweißausscheidung erwarten mußte, dahin zu deuten, daß die durch

die Stoffwechsellaage derartig verändert, daß bei dem Alkaptonuriker der Tyrosinabbau über den zweiten Weg des Tyrosinabbaues, der über ein Brenzcatechinderivat führt, gedrängt wird und so keine Homogentisinsäure entsteht. Es scheint aber doch zweifellos ein Zusammenhang zwischen Acetessigsäurebildung

wenn wir es bei der Alkaptonurie mit einer kompletten Störung d. h. mit einem vollständigen Fehlen des Fermentes Crotonsäure und Acetessigsäure abbaut selbst gezeigt und an der Hand der bei der Alkaptonurie nur in den seltensten Fällen als eine totale anzusprechen ist

| Autoren                           | Verfüttert<br>in 24 Stunden<br>Tyrosin | Berechnete<br>Menge<br>an Homo-<br>gentisinsäure | Tatsächlich<br>ausgeschiedene<br>Homogentisinsäure |
|-----------------------------------|--|--|--|
|                                   | in g                                   | in g   | in g   |
| Wolkow und Baumann <sup>99</sup>  | 10                                     | 9.28   | 6.9  |
| Wolkow und Baumann <sup>99</sup>  | 11.5                                   | 10.7   | 9.4  |
| Wolkow und Baumann <sup>99</sup>  | 12                                     | 11.6   | 9.4  |
| H. Embden <sup>103</sup>          | 15                                     | 13.9   | 5  |
| Mittelbach <sup>102</sup>         | 8.5                                    | 7.89   | 7.38   |
| Langstein und Meyer <sup>94</sup> | 10                                     | 9.77   | 5.41   |
| Katsch und Keller <sup>212</sup>  | 5                                      | 4.61   | 2.89   |

aus den einen Benzolring enthaltenen Eiweißspaltprodukten erzwungen. Durch eine solche Erklärung wurde die einheitliche Auffassung der Alkaptonurie

# Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

bestehenbleiben. Es sei aber zugegeben, daß auch die von Katsch<sup>212</sup> gegebene Deutung möglich ist. Für die Erklärung von Katsch wurde ein Versuch den er gemeinschaftlich mit Nemet<sup>213</sup> an einem Hungerkünstler ausführende sprechen Katsch und Nemet<sup>213</sup> gaben einem stoffwechselgesunden Individuum 4 g Homogentisinsäure. Diese wurde vollständig verbrannt. Die gleiche Versuchsperson erhielt im Zustand des Hungers bei bereits eingetretener Acetonurie die gleiche Menge Homogentisinsäure. Nunmehr trat im Gegensatz zur Periode vor dem Hunger Alkapton auf. Dieser Versuch dürfte aber die von uns diskutierte Erklärung des gegensätzlichen Verhaltens von Acetonurie und Homogentisinsäureausscheidung beim Alkaptonkranken nicht widerlegen. Es ist etwas prinzipiell Verschiedenes ob ein Alkaptonkranker bei Hunger unter gleichzeitiger Acetonurie seine Homogentisinsäure nicht weiter abbaut. Man muß Katsch Hungerns verfütterte Homogentisinsäure verliert oder ein Normaler im Zustand des zustimmen, daß durch diese Befunde das Wesen der alkaptonurischen Störung von einem neuen Gesichtspunkte aus beleuchtet wird, daß es aber noch weiterer Untersuchungen bedarf, um diese wichtige Beobachtung für den Mechanismus der Störung aufklärend zu verwerten.

Gross<sup>217</sup> machte die Beobachtung, daß das Serum von normalen Menschen und Tieren die Fähigkeit habe, zugesetzte Homogentisinsäure zu zerstören, das Serum von Alkaptonkranken jedoch zugesetzte Homogentisinsäure nicht weiter zu verändern vermag. Gross schloß aus diesen Befunden, daß in dem Serum von Alkaptonkranken ein Homogentisinsäure abbauendes Ferment fehlt. Katsch und Stern<sup>218</sup> zeigten, daß bei normalem Serum bei saurer Reaktion das teilweise Verschwinden von zugesetzter Homogentisinsäure nicht durch einen fermentativen Prozeß verursacht wird, da ultrafiltriertes Serum und auch destilliertes Wasser zugesetzte Homogentisinsäure nur zum Teil wiederfinden lassen, während unter anaeroben Bedingungen der Gehalt an Homogentisinsäure bestehen bleibt. Katsch<sup>219</sup> glaubt, daß das Verschwinden von zugesetzter Homogentisinsäure zu waßrigen Flüssigkeiten lediglich auf Oxydation durch Luft, Sauerstoff zurückzuführen ist. Um so merkwürdiger ist aber, daß von Gross<sup>217</sup> erhobene und von Katsch<sup>219</sup> bestätigte trotz Zutritt von Luftsaurem Serum auf schwindet. Auch im entweißten Serum des Alkaptonurikers glauben diesen gesetzte Homogentisinsäuremenge unverändert. Die Autoren erklären merkwürdigen Befund der nicht erweißartigen Natur ist zurückzuführen auf einen Hemmkörper der nicht erweißartige Natur ist zurückzuführen auf laufig fehlt aber jede Möglichkeit, dieses experimentelle Ergebnis zu erklären. Wir müssen lediglich festhalten, daß Alkaptonurikerserum entweißt oder nicht entweißt im Gegensatz zum normalen Serum und auch zu gewöhnlichen waßrigen Flüssigkeiten in sauren Lösungen sich der oxydativen Einwirkung des organischen oder organischen Sauerstoffübertragers zu denken. In allem Zusammenhang mit der Pathogenese der Krankheit steht eine Erscheinung, die erstmals von Virchow<sup>220</sup> im Jahre 1865 an der Leiche eines alten Mannes beobachtet wurde und die Virchow als Ochronose bezeichnete. Die Ochronose tritt in einer von (elb) über Braun nach Schwarz gehenden Färbung der sichtbaren Knorpel intra vitam in Färbung sämtlicher Knorpel bei der Autopsie in einer tintigselartigen Färbung der großen Gefäße betroffen. Den Zusammenhang des Körperschwarzen Pigmentes mit der Homogentisinsäureausscheidung konnte Virchow noch nicht feststellen, da damals die Pathogenese der Alkaptonurie noch unbekannt war. Durch die Untersuchungen von L. Pick<sup>221</sup> wurde gezeigt,

Alkaptonurie, welche den von dieser seltensten Stoffwechselkrankheit betroffenen Patienten Beschwerden macht. Die Gelenkerkrankungen betrafen Frauen und Männer in gleicher Zahl. Es handelt sich um einen arthritischen Prozeß bei dem der Gelenknorpel schwindet und entzündliche Reaktionsvorgänge sich einstellen. Im Röntgenbild findet man Zeichen, welche Umher für eine Osteoarthritis deformans als charakteristisch angibt. Sehr häufig klagen die Alkaptonurikerkrankten über diffuse rheumatische Beschwerden, die als Vorboten für diese Erkrankung charakteristisch sind. In schweren Fällen zum Ausbruch uriekranker überhaupt an den wohl mit der Menge der Homogentisinsureausscheidung d. h. mit der Schwere der Stoffwechselanomalie eng verknüpft (s. Abb. 50).



Abb. 50. Kniegelenke bei Chronie (nach Lichtwitz)

Beziehungen der Homogentisinsureausscheidung zu anderen Stoffwechselanomalien scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen nicht zu bestehen. Es wurde einmal ein Fall von Diabetes, ein andermal ein Fall von Gicht mit Alkaptonurie beschrieben. Es dürfte aber sicher sein, daß andere Stoffwechselkrankheiten genetisch keine Beziehung zur Alkaptonurie haben.

Besonders bemerkenswert ist die bereits eingangs erwähnte Arbeit von *W. G. B. (1930)*, die nach dem Abbau von Tyrosin zu Alkylprodukten (Tyrosin) von gibt am besten mit Kohlenhydrat und Iodien einer calorisch

karg bemessenen kohlenhydratfreien Eiweiß-Fett-Kost einschalten.

Gegen die Gelenksbeschwerden ist man machtlos. Man kann hier lediglich eine symptomatische Behandlung wie bei anderen deformierenden Gelenkleiden, durchführen. Eine Prophylaxe gegen das Leiden gibt es nicht.

Die Arthritis bei der Alkaptonurie ist für die Allgemeinpathologie besonders instruktiv, weil wir hier durch ein endogen entstehendes Stoffwechselprodukt dessen chemische Zusammensetzung uns genau bekannt ist, ein deformierendes

veränderungen hervorrufen können.

Außer den physiologischen Eiweißkörpern der Organe und der Körperflüssigkeiten sieht man bei krankhaften Prozessen besondere Eiweißkörper auftreten die wahrscheinlich durch Umbau des Gewebeweißes entstanden sind Hierzu ist das Amyloid und der Bence Jones'sche Eiweißkörper zu zählen

Pathologische Eiweißkörper

Das Amyloid wurde erstmals von Virchow im Jahre 1853 als homogen

Amyloid

so stark  
ist in der  
wieweit dies nur Beimengungen sind steht noch zur Diskussion Die große  
Verschiedenheit der Analysenresultate läßt es überhaupt wahrscheinlich er  
scheinen daß das sog Amyloid keine einheitliche Substanz ist sondern mehr  
oder minder stark durch Beimengungen von chondroitinähnlichen Gruppen in  
sich verschieden ist Die für das Amyloid angegebenen Farbreaktionen (Jod  
reaktion Methylviolettreaktion) fallen auch bei den einzelnen Fällen ganz ver  
schieden stark aus (Leupold<sup>229</sup> Hansen<sup>230</sup>) Bennhold<sup>231</sup> hat eine brauch  
bare Methode angegeben mit der es gelingt bei Krankheitsfällen eine Amyloi  
dose nachzuweisen Injiziert man eine Kongorotlösung einem an Amyloidose  
erkrankten Menschen so verschwindet das Kongorot rascher aus dem Blute als  
bei einem Gesunden Gleichzeitig tingiert sich das amyloidentartete Gewebe  
intra vitam  
Amyloid  
festzustellen  
pathologisch  
Blute ein

Immunbiologisch verhält sich das Amyloid wie ein plasmafremdes Eiweiß  
Amyloidlösungen führen wenn man sie Kaninchen injiziert zum Auftreten  
von spezifischen präzipitierenden Antikörpern im Serum (Raubitschek<sup>232</sup>)  
Auch Serum von amyloidkranken Menschen soll einen solchen Antikörper  
enthalten

Schmiedeberg glaubte daß das Amyloid aus normalen Eiweißkörpern  
des Plasmas entsteht Da es niemals gelungen ist Amyloid im strömenden  
Blute nachzuweisen glaubt Leupold daß das Blut eine Vorstufe des, Ei

gekennzeichnet ist

Der Bence Jones'sche Eiweißkörper wurde von seinem Entdecker<sup>233</sup> im  
Jahre 1848 bei einem Kranken der an Knochenerweichung litt im Harn ge  
funden Das Charakteristische dieses Eiweißkörpers gegenüber dem Serum  
weiß das in den Urin übertritt ist sein Verhalten beim Erhitzen Es flockt  
bei ca 56° aus und löst sich beim Erhitzen auf 100° fast nahezu voll und

Bence Jones'scher Eiweißkörper

**Am Urin Minimal Stickstoff beteiligen sich mit**  
(Mittelwerte aus verschiedenen Versuchsreihen)

|  | Fols | Attklerker | Zeller | Graham | Kocher | Rollson | Lauter | Krauß |
|--|------|------------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|
| Harnsäure Stickstoff                             | 25   | 49         | 55     | 32     | 32     | 34      | 41     | 70    |
| Kreatinin Stickstoff                             | 172  | 247        | 202    | 218    | 230    | 227     | 190    | 201   |
| Aminosäuren Stickstoff                           | —    | —          | 79     | —      | —      | 122     | —      | 83    |
| Ammoniak Stickstoff                              | 113  | 112        | 100    | 152    | 104    | 138     | 121    | 155   |
| Harnstoff Stickstoff                             | 61   | 488        | 44     | 465    | 520    | 440     | 540    | 355   |
| Residual Stickstoff<br>(nicht direkt bestimmbar) | 73   | 104        | 117    | 132    | 100    | 141     | 160    | 136   |

(Modifiziert nach F Bertram und A Bornstein Hdb d norm u pathol Physiol 5 94)

Den Einfluß des Alters haben Edelstein und Langstein<sup>244</sup> bei Säuglingen Lauter<sup>242</sup> bei Kindern im Wachstumsalter Heyer<sup>245</sup> bei Greisen untersucht Edelstein und Langstein<sup>244</sup> glauben daß die Abnutzungsquote im Kindesalter höher als bei Erwachsenen liege während die Untersuchungen von Lauter<sup>242</sup> und Heyer<sup>245</sup> .. .. . Auf einer Eiweiß umgere Abnutzungsquote

| Alter und Geschlecht                   | Körpergewicht<br>kg | Größe<br>cm | Abnutzungsquote pro kg |              | Abnutzungsquote pro qm |             | Harn + Kot   |             | Autor                 |
|--|---------------------|-------------|------------------------|--------------|------------------------|-------------|--------------|-------------|-----------------------|
|  |                     |             | im Harn<br>mg          | Eiweiß<br>mg | im Harn<br>g           | Eiweiß<br>g | pro kg<br>mg | pro qm<br>g |                       |
| 1 Mon                                  | 3.43                | —           | 81.0                   | 506.3        | 1.22                   | 7.625       | 116.6        | 1.76        | Edelstein u Langstein |
| 2 Mon                                  | 3.72                | —           | 66.4                   | 415.0        | 1.03                   | 6.438       | 95.7         | 1.48        | Dieselben             |
| 2 Mon                                  | 4.2                 | —           | 76.7                   | 470.4        | 1.24                   | 7.750       | 111.5        | 1.85        | Dieselben             |
| 5 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Mon      | 6.6                 | —           | 50.5                   | 315.6        | 0.89                   | 5.563       | 73.9         | 1.31        | Dieselben             |
| 13 Mon                                 | 10.8                | —           | 46.3                   | 289.4        | 0.97                   | 6.063       | 65.8         | 1.37        | Dieselben             |
| 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Jahre ♂  | 14.5                | 91          | 45.2                   | 282.5        | 1.04                   | 6.500       | 59.7         | 1.37        | Krauß                 |
| 10 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Jahre ♂ | 30.1                | 142.5       | 37.0                   | 231.3        | 1.03                   | 6.438       | 52.1         | 1.41        | Dieselbe              |
| 11 Jahre ♀                             | 29.0                | 144         | 35.0                   | 218.8        | 0.97                   | 6.063       | 64.0         | 1.78        | Lauter                |
| 12 Jahre ♀                             | 33.0                | 135         | 35.0                   | 218.8        | 1.03                   | 6.438       | 53.0         | 1.55        | Dieselbe              |
| 13 Jahre ♂                             | 38.9                | 155         | 31.5                   | 196.9        | 0.93                   | 5.813       | 42.6         | 1.96        | Krauß                 |
| Erwachsener                            | ca 70               | ca 170      | 35.0                   | 218.8        | 1.1                    | 6.875       | ca 50.0      | 1.5         |                       |

Durch die Untersuchungen von Landergren<sup>246</sup> wurde die wichtige Feststellung gemacht daß Fett und Kohlenhydrat in ihrem Einfluß auf die Abnutzungsquote nicht gleichwertig sind. Ersetzt man die Kohlenhydratgaben durch dynamisch gleichwertige Mengen von Fett so steigt die Stickstoffausscheidung im Harn ein Zeichen dafür daß mehr Eiweiß eingeschmolzen wird als bei gleichzeitiger Kohlenhydratgabe. Die Befunde von Landergren<sup>246</sup> wurden durch die eingehenden Untersuchungen von Zeller<sup>248</sup> in denen er den Einfluß von Fett und Kohlenhydraten in der Nahrung auf die quantitativen Verhältnisse der N-Ausscheidung im Harn bei Eiweißhunger studierte bestätigt. Zeller<sup>248</sup> konnte zeigen daß 70—90% der Kohlenhydratecalorien durch isodynamie Mengen von .. .. . bedarf r Saft konstant zu halten. Gibt man nun weder Eiweiß noch Zucker und versucht

# Der Eiweißstoffwechsel in seiner Gesamtheit

den ganzen Kraftwechsel durch einseitige Fett-nahrung zu bestreiten, so ist der Körper genötigt über die Abnutzungsquote hinaus Organeiß einzuschmelzen und aus Eiweiß zur Aufrechterhaltung des Zuckerbedürfnisses des Organismus Zucker zu bilden. Diese Auffassung Landergrens widerspricht der von Geelmuyden<sup>227</sup> und von anderen Forschern vertretenen Ansicht, daß im intermediären Stoffwechsel aus Fett Zucker gebildet werden könne. Wäre eine Fettbildung aus Fett möglich, dann könnte nicht nur der Kraftwechsel aus Organeiß besorgt werden, sondern auch das Zuckerbedürfnis des gesunden Organismus würde aus der Fettzufuhr gespeist werden können. Es muß das Ansteigen der Abnutzungsquote bei ausschließlicher Fett-nahrung als Folge eines gesteigerten Verbrauchs von Organeiß bei Zuckerbildung gedeutet werden.

Biologische Wertigkeit

Die Eiweißmenge welche gerade ausreicht, die Abnutzungsquote auszu gleichen und den Körper im N Gleichgewicht zu halten, wird als Eiweiß minimum bezeichnet. Für den Ersatz des Eiweißminimums sind aber nicht alle Eiweißarten gleichwertig. Von der einen Eiweißart muß mehr von der anderen weniger zugeführt werden. Diese verschiedene Wertigkeit der einzelnen Eiweißarten hat man nach dem Vorgang von Rubner und Thomas<sup>228</sup> als biologische Wertigkeit des Eiweißes bezeichnet. Thomas definiert die biologische Wertigkeit einer Eiweißsubstanz als diejenige Zahl die angibt, wieviel Teile Körperstickstoff durch 100 Teile Nahrungsstickstoff vertreten werden können. Es ist die Summe N Bedarf + Bilanz biologisch gleichwertig der resorbierten N Menge. Zur Fest stellung dieser Zahl stellt sich Thomas<sup>228</sup> in bemerkenswerten Selbstversuchen bei N freier Ernährung auf die Abnutzungsquote ein, legt dann das betreffende Eiweiß zu und stellt seine N Bilanz fest. Daraus ergibt sich die biologische Wertigkeit nach folgender Formel:

$$\text{Harnstickstoff bei N freier Kost} + \text{Bilanz} \\ \text{resorbierten N}$$

Diese Formel berücksichtigt den Kot nicht. Eine zweite Formel zieht den Kot stickstoff in Betracht oder setzt ihn mit 1 g an.

$$\text{Harnstickstoff bei N freier Kost} + \text{Kot N} + \text{Bilanz} \\ \text{N einnahme}$$

Wir können uns an dem lehrreichen Beispiel von Magnus Leij<sup>229</sup> den Be griff der biologischen Wertigkeit verstandlich machen, wenn wir überlegen, daß in 100 g menschlichem Eiweiß 1 g Tyrosin, 1 g Diaminosäuren ent halten sind. In 100 g Nahrungs-eiweiß sind durchschnittlich 0,8 g Leucin, 1 g Tyrosin, 1 g Diaminosäuren vorhanden. Es können also nur 0,8 g des Nahrungs eiweißes zur Synthese von 1 g menschlichen Eiweiß im Maximum liefern, so daß 100 g Nahrungs-eiweiß nur 80 g Körper-eiweiß im Maximum liefern können. Der Abbau des artigen Eiweißes geht, wie bereits Justus von Liebig<sup>230</sup> für die Pflanze gezeigt hat, nach dem Gesetz des Minimums vor sich entsprechend den in kleinster Menge vorhandenen Bausteinen des Moleküls. Das hochwertigste Eiweiß für den Menschen ist das Menschen-eiweiß, von dem nach den theoretischen Berechnungen Rubners 31,4 g den Mindestbedarf decken würde. Das Eiweißminimum des tierischen Fleisch-eiweißes liegt nahe der Zahl des Menschen-eiweißes. Von den pflanzlichen Eiweißarten ist das Kartoffel-eiweiß das hochwertigste. sein Minimum ist 37 g. Sehr hoch ist das Minimum des Brote-iweißes und des Kuhmilch-eiweißes. Das erstere liegt bei 81 g, das letztere bei 93 g. Die Berechnungen von Thomas<sup>228</sup> blieben nicht unwidersprochen (Martin und Robinson<sup>231</sup>, Wagner<sup>232</sup>, Lauter und Jenckes<sup>233</sup>). Es ist hier nicht der Platz auf die zahlreichen Arbeiten die sich mit der Feststellung der



biologischen Wertigkeit der einzelnen tierischen und pflanzlichen Eiweißarten und ihrer zahlenmäßigen Feststellung befassen, einzugehen (Lit s Caspari und Stilling<sup>273</sup>)

Für das Allgemeinverständnis des Begriffes der biologischen Wertigkeit ist so viel als sichere Tatsache anzunehmen daß der Begriff nur ein Ausdruck für die Tatsache ist, daß in den verschiedenen Eiweißarten lebenswichtige Aminosäuren nur ungenügend oder gar nicht enthalten sind

Erwähnung verdienen die Versuche von Abderhalden<sup>275</sup> und seinen Schülern sowie von Grafe<sup>276</sup> und seinen Mitarbeitern das minimale N Gleich von Ammonsalzen und Harnstoff der Voraussetzung aus, daß der N freien Rest der Aminosäuren synthetisch aufzubauen sofern er nur genügend Stickstoff zugeführt erhält

McCollum<sup>277</sup> und auch Osborne und Mendel<sup>278</sup> zeigten, daß Harnstoff bei Schweinen und Ratten den Eiweißverlust nicht zu ersetzen vermag

Die Versuche von Osborne und Mendel<sup>278</sup> haben die Erkenntnis, daß der tierische Organismus die ringförmigen Aminosäuren (Phenylalanin Tyrosin Tryptophan, Histidin und auch Cystin, Arginin und Lysin) nicht bilden kann und daher von außen zugeführt erhalten muß erstmals in ihren Untersuchungen am - Folgezeit gemachten Untersuchungen mit und seine Mitarbeiter<sup>279</sup>, Mitchell<sup>279</sup>,

eindeutige Prüfung der biologischen Wertigkeit verlangt werden

Neben dem bbarkeit, Salz und Umstände sind z biologischen Wertigkeit Irrtümer veranlassen können

edart Das Ziel einer rationellen Ernährung kann aber niemals darin bestehen,

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die Ansichten me Menge welche der erwachsene arbeitende Mensch täglich genießen soll ver-  
schiebentlich gewandelt Die erste Eiweißnorm stammt von C Voit<sup>281</sup> aus den  
siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Sie hat historische Bedeutung und  
wird bis heute noch von Schülern Voits (Rubner<sup>282</sup> O Frank) für dasjenige  
Über  
Die  
Schüler Voits mit Rubner<sup>282</sup> an der Spitze, Mitchell

sche Eiweißzahl als wünschenswerte Optimalzahl Voit selbst hat dies nie getan. Voit hat nur gesagt, ein Arbeiter, und speziell ein Münchner Arbeiter (es war dies sein Laboratoriumsdiener), fühlt sich mit 118 g Eiweiß, 56 g Fett, 500 g Kohlenhydrate am wohlsten. Es waren besonders der Amerikaner Chittenden<sup>283</sup> und der Dane Hindhede<sup>284</sup>, welche die Voit'schen Normen angriffen und in langen Versuchsreihen zeigten, daß der Mensch (wie haben Arbeiter, Studenten 70 g pro Tag Versuche ist

rigsten Kapitel menschlicher Grausamkeit. Ein Laboratoriumsversuch, wenn er auch mehrere Monate dauert, ist eben doch nicht gleichbedeutend mit einem derartigen Massenexperiment. In gleichem Sinne sprechen die Untersuchungen

hehen Gewicht von 50 kg und einer Calorienzufuhr von 40 bis 55 Cal pro Kilogramm mit Eiweißmengen, die zwischen 40 und 70 g pro die liegen, vollständig auskommen und auch für größte körperliche Anstrengung leistungsfähig bleiben. Die großen Calorienmengen, welche die untersuchten Japaner zugeführt haben (40—55 Cal pro Kilogramm), bestehen fast zu drei Viertel aus Kohlenhydraten.

Ich glaube, daß der scheinbare Widerspruch, der in der Forderung größerer Eiweißmengen und in der Tatsache, daß man mit kleinen Eiweißmengen durchaus

Protein  
minimum  
und Kohlehydrat

seiner Ergebnisse mit denen früherer Autoren darin, daß die Untersuchungen über das Eiweißminimum von diesen Untersuchern nicht lange genug durchgeführt worden seien. Uns scheint, daß bei derartig geringen Eiweißmengen eine Ca-



entgegengearbeitet. Das was wir heute spezifisch dynamische Wärmebildung des Eiweißes nennen hat man früher als „Luxuskonsumption“ bezeichnet (Freundlich). Es ist das, was die Organe, die den Eiweißstoffwechsel betreiben, verbrauchen. Freundlich besagte, Organe dienen nicht der Wärmebildung, sondern der Eiweißbildung, die nicht von der Wärmebildung in den Fällen zu unterscheiden ist, in denen die Wärmebildung die Eiweißbildung übersteigt.

Eiweißlost wird demnach immer zu einer übermäßigen Wärmebildung kann der Regulation ausgleichen sie wird aber unter Umständen zu einer Wärmestauung.

Eine reine Eiweißkost kommt beim Menschen überhaupt nicht in Frage, da sie nach kürzester Zeit unüberwindliche Unlustgefühle auslöst. Auch richtige Eiweißmangelkost

bilanz erzielt. Eine Stickstoffretention ist ohne weiteres nicht als Eiweißretention anzusehen, da auch Stickstoffschlicker im Körper zurückbleiben können. Wenn wir aber die Zahlen von Grafe und Graham<sup>423</sup>, Fockstein und Grafe<sup>424</sup>

gewaltigen Wasserrretention (etwa der verdauenden Menge) einrechnen, die die wichtsansätze bei einer Eiweißretention sind aber nur ganz unbedeutend wie zuerst Henneberg und Pfeiffer<sup>425</sup>, später Luthje und Berger<sup>427</sup> gezeigt haben. So hat der Hund von Graham und Grafe in 50 Tagen trotz einer Stickstoffretention von 298 g Stickstoff, welche einer Menge von ca. 1 1/2 kg Eiweiß

Zellen wie sie Berg<sup>426</sup> in der Leber beobachtet hat vorkommen, aber ein Zuwachs an Leben im Protoplasmaeweiß kann durch noch so reiche Eiweißnahrung nicht erzwungen werden. Inwieweit eine übermäßige Auffüllung des Bestandes an zirkulierendem Eiweiß im Sinne einer Eiweißmangel zu veranlassen ist, erscheint nicht als fraglich. In gleicher Weise ist auch die Eiweißübernahrung einer überreichen Eiweißunterernährung ist auch eine extreme Eiweißüberernährung zu verurteilen. Von diesen Gesichtspunkten aus sind auch die früher in Mode gewesenen zahllosen Eiweißpräparate heute für die Praxis ohne Bedeutung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei überreicher Eiweißnahrung der größte Teil des übermäßig genossenen Eiweißes durch die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes in den Kraftwechsel eintritt und zu einer übermäßigen Wärmebildung führt. Ein kleinerer Teil wird in den Säften als zirkulierendes Eiweiß und als Eiweißdepot (Leber) retiniert, kann aber niemals als lebendiges Protoplasmaeweiß angereizt werden.

Eiweiß  
unter  
ernährung

Legen wir uns nun die Frage vor, wie der Organismus sich bei Eiweißunterernährung verhält, so ist zu unterscheiden, ob diese Eiweißunterernährung im Rahmen einer calorisch ausreichenden oder überwertigen Kost geschieht, oder ob die Eiweißunterernährung gleichzeitig mit einer allgemeinen Unterernährung verbunden ist.

Trifft das erstere Moment zu, so ist die Nahrung schon ganz besonders zusammengesetzt sein, um tatsächlich geringer zu sein als der minimale Eiweißbedarf, da die Zahlen für das Eiweißminimum, wie wir gesehen haben, an und für sich recht tief liegen. Die erste Erscheinung der partiellen Eiweißunterernährung ist die negative Eiweißbilanz, der Körper schmilzt von seinem eigenen Zelleiweiß ein.

Untersucher ge

Benedict und

wesentlich erniedrigten Grundumsatz. Bernstein und Falta<sup>399</sup> und besonders Grafe<sup>300</sup> fanden ein deutliches Heruntergehen der Wärmeproduktion. Eiweißüberernährung treibt den Grundumsatz in die Höhe (sekundär spezifisch dynamische Wirkung Rubners), dauernder Eiweißmangel erniedrigt den Grundumsatz. Das bei Eiweißunterernährung zu Verlust gehende Organeiweiß kann durch reichliche Eiweißgaben sich wieder rasch restituieren (Literatur s. bei Grafe)<sup>300</sup>. Diese Tatsache ist für unsere Anschauungen über das Wiedererholen von Gewichtsverlusten bei schweren Krankheiten von Bedeutung.

Eiweißum-  
satz  
im Fieber  
Toxogener  
Eiweißzerfall

Im Fieber sind die Verbrennungsvorgänge in der Regel etwas erhöht. Die Erhöhungen der Eigentemperatur, welche das Fieber ausmachen, haben aber im wesentlichen nicht eine toxische Ursache, sondern eine Störung der

Fieber große Mengen

zeigte, daß bei einem Typhuskranken, der nur wenig Nahrung zu sich nahm, sehr viel Stickstoff ausgeschieden wurde. Die Beobachtung Müllers wurde später von allen Untersuchern bestätigt. Besonders wies Naunyn<sup>303</sup> darauf hin, daß die Stickstoffausscheidung auch nach Abfallen eines infektiösen Fiebers noch fortbesteht. Naunyn prägte das Wort vom „toxogenen Eiweißzerfall“. Es ist schwer auseinanderzuhalten, inwieweit die erhöhte Eiweißumsetzung im Fieber durch die pathologischen Verhältnisse der zentral bedingten Störung der Wärmeregulation oder durch die periphere Einwirkung eines toxischen Agens auf das Zellprotoplasma stattfindet. Die Stickstoffverluste gehen parallel der Höhe des Fiebers, aber auch der Schwere des Infektes. Es muß zugegeben werden, daß bei Tuberkulosen mit der Abnahme des allgemeinen Ernährungszustandes trotz Fortbestehens des Infektes und der Temperaturen die Eiweißumschmelzung zurückgeht. Die Ursache der Eiweißverluste im infektiösen Fieber ist in den letzten Jahren verschiedentlich untersucht, aber in ihrem Wesen nicht einheitlich beurteilt worden. Von den zahlreichen Versuchen sind nur diejenigen eindeutig verwertbar, bei denen im Eiweißminimum bei gleichzeitiger übermäßiger Calorienzufuhr untersucht wurde. Derartige Versuche wurden an der Müllers

mit einer eiweiß

gramm betrug,

nicht verhindern konnte. Gleichzeitig ausgeführte Untersuchungen an Normalen, die bei minimaler Eiweißzufuhr überreichlich mit Kohlenhydratcalorien ernährt wurden und bei denen durch Steigerung der Muskelarbeit (Marsche) die Verbrennung um 100% gesteigert wurde, zeigten im Gegensatz zu den Befunden beim gleichartig ernährten Fieberkranken keine Erhöhung der Stickstoffausscheidung.

zung im Infektionsfieber erhöht, sondern auch die Harnsäure- und Kreatininausfuhr erheblich an der negativen Stickstoffbilanz beteiligt ist, eine Tatsache,

sehen ist, so geht aus den Krauß'schen Untersuchungen doch eindeutig hervor, daß im Infektionsfieber das Eiweißminimum ein Vielfaches des Minimums beim Normalen erreicht, eine Tatsache die nur durch erhöhten Eiweißumsatz im Infektionsfieber zu erklären ist. Grafe<sup>300</sup> hatte in seinen Untersuchungen bei fiebernden Kranken nachgewiesen, daß der prozentuale Anteil des Eiweißes am

Bindendes über Abnormalitäten des Eiweißumsatzes auszusagen imstande sind. Im Infektionsfieber besteht eine über den erhöhten Gesamtumsatz hinausgehende Eiweißenschmelzung.

In neuerer Zeit haben Strieck und Wilson<sup>307</sup> an der Grafeschen Klinik Untersuchungen über den Stoffwechsel während der Inkubationszeit hochfieberlicher Infekte (bei künstlicher Malariainfektion zu therapeutischen Zwecken) beim Menschen angestellt. Die Versuche wurden im N Minimum bei calorischer Überernährung durchgeführt. Diese Autoren fanden eine deutliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels und ebenso eine ausgesprochene Erhöhung des Eiweißumsatzes während des afebrilen Inkubationsstadiums. Die Autoren deuten die Erhöhung des Eiweißstoffwechsels im fieberfreien Intervall nicht als toxischen Eiweißzerfall, sondern glauben, daß sich der erhöhte Eiweißumsatz im Rahmen der Gesamterhöhung der Brennvorgänge vollzieht. Strieck und Wilson nehmen in Anlehnung an die Grafeschen Auffassungen einen toxischen Einfluß auf ein hypothetisches Zentralorgan des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißstoffwechsels als Ursache der im afebrilen Stadium festgestellten Eiweißenschmelzung an. Die Versuche von Strieck und Wilson konnten neuerdings von Bahr und Langhans<sup>308</sup> durch gleichfalls bei Impfmalaria angestellte Versuche bestätigt werden.

Die Ursache des Eiweißzerfalles im infektiösen Fieber verlegte man früher, der Ansicht Naunyns folgend, in die Peripherie, indem man eine toxische Noxe annahm, die direkt auf das Zellprotoplasma einwirken sollte. Auch die Temperaturerhöhung als solche hat man für die Erhöhung des Eiweißumsatzes als ursächlich angesprochen. Neuere Untersuchungen von Graham und Poul-

auscheidung zeigen, sprechen gegen die ausschließliche Ursache der Hyperthermie für die Eiweißenschmelzung. Durch Experimente von Freund und Grafe<sup>310</sup> ist wahrscheinlich gemacht, daß Störungen, welche die chemische Wärmeregulation treffen, gleichsinnig auch eine bisher unbekannte Zentral-

regulation des Eiweißumsatzes in Mitleidenschaft ziehen Freund und Grafe konnten zeigen daß bei Tieren nach Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation obgleich Fieber nicht mehr entsteht der Eiweißumsatz außerordentlich in die Höhe steigt.

stoffwechsel

in engster Beziehung

wurde auf den sympathischen Nerven abwärts zur Leber verlaufen ist wohl nicht eindeutig erwiesen aber durch diese Untersuchungen doch sehr wahrscheinlich.

Eine Abweichung des Eiweißstoffwechsels im Rahmen des Gesamtenergieverbrauchs kennen wir nur beim infektiösen Fieber. Bei allen anderen Krankheiten

vollzieht sich  
scharakteristisch  
ein Basedow  
men der Ge-

samtumsatzungen verändert ohne daß es beim Basedow zu einer elektiven Steigerung des Eiweißumsatzes oder beim Myxödem zu einer Minderung des Eiweißverbrauches kommen muß. Auch bei Störungen anderer endokriner Drüsen können wir keine spezifische Einwirkung auf die Eiweißzersetzung sehen. So steht das infektiöse Fieber mit einem toxischen Eiweißzerfall vereinzelt da und hat in der Pathologie kein Analogon. Die erhöhte Eiweißzersetzung beim unbehandelten Diabeteskranken hat die Ursache in einer vermehrten Zuckerbildung aus Eiweiß. Es wäre aber eine pathologische Störung des

Auffütterung  
nach  
infektiösem  
Fieber

Von praktischer Bedeutung

Fieber zur Einschmelzung gelangt.

gehenden die Möglichkeit einer größeren Eiweißmast verneint haben so sehen wir einen Eiweißansatz regelmäßig nach Überstehen einer Infektionskrankheit auftreten. Es wird aber hierbei nie mehr Eiweiß angesetzt als tatsächlich durch das infektiöse Fieber körpereigenes Eiweiß zu Verlust gegangen ist. Die Eiweißretention hört auf sobald das ursprüngliche Gewicht wieder erreicht ist. Eine Eiweißmast ist auch in diesen Fällen der Auffütterung nicht über den Gesundheitszustand des Eiweißes zu erzwingen. Wenngleich es ein dringendes Erfordernis wäre den

„06“

Minimum zu setzen sein und die Ernährung im wesentlichen mit Kohlenhydraten bestritten werden müssen. Reichliche Kohlenhydratgaben wirken eiweißsparend. Nach Überstehen des infektiösen Fiebers ist wie oben ausgeführt die Auffütterung des zu Verlust gegangenen Eiweißes sehr rasch möglich.

Fieber durch  
parenterale  
Eiweißgabe

Man hat für die Ursache des infektiösen Fiebers eine gewisse Parallele gezogen mit der Wirkung der Injektion von artfremdem Eiweiß. Krehl<sup>312</sup> und Matthes<sup>311</sup> haben als erste beobachtet daß durch parenterale Zufuhr von Albumosen Temperaturveränderungen hervorgerufen werden können. Inwieweit oral gegebenes Eiweiß bei bereits bestehendem Fieber ähnlich wirkt erscheint

sehr zweifelhaft da bei parenteraler Eiweißzufuhr das ungespaltene Eiweiß

unbewiesen

Es ist aber M. Hirsch als erster festgestellt worden, daß im Eiweißzerfall beim Carcinom

nomkranken im wesentlichen normal ist und nur in ganz vereinzelt Fällen erhöht befunden wurde. Es kann also im Gegensatz zum Eiweißzerfall bei Fieberzuständen nicht von einem toxischen Eiweißzerfall bei der Carcinomkachexie gesprochen werden.

Zweifellos finden durch die wechselnde Zusammensetzung des Blutes auf die Zentralorgane und so auch auf das nervöse Zentralorgan im verlängerten Mark, welches auf den Eiweißstoffwechsel einen gewissen Einfluß hat, besondere Einwirkungen statt. Wenngleich die aktuelle Reaktion des Blutes, d. h. das  $pH$  des Blutes, nur kleinen Schwankungen unterliegt, da das Blut eine ausgezeichnet gepufferte Lösung ist, so sehen wir doch sehr große Milieuschwankungen innerhalb dieser Pufferlösung. Diese Schwankungen scheinen schon

Parallellisch  
chronischer  
Zustand  
der Kälte  
und Eiweiß-  
stoffwechsel

1  
1  
H. Straub und H. Meier<sup>11)</sup> Auch der primäre Eiweißzerfall dürfte in

umständen oder ob sie das ursächlich auslösende Moment der vermehrten Zersetzung sind.

S. Hirsch hat festgestellt, daß

Wirkung parva-  
terall geführten  
Eiweiß-  
Anaphylaxie  
Alergie,  
Idiosyncrasie



fassenden Darstellungen von H. Kämmerer, Doerr, Storm van Leeuwen und das treffliche Referat von Hansen in der Neuen Deutschen Klinik verwiesen. Es sei hier das Anaphylaxieproblem so weit erörtert, als es mit den Proteinen und deren Chemismus zusammenhängt.

Der erste Beobachter von der lokalen blutigen Wirkung wiederholt parenteral zugeführten Eiweißkörper, der am Laboratorium von Carl Landsteiner in Wien tätig war, sollte Heilner bemerkte, daß seine Tiere unter schweren Schockerscheinungen zugrunde gingen, wenn die Eiweißzufuhr nach einiger Zeit wiederholt wurde. Riehet beobachtete, daß Hunde, denen er Seeigelextrakt einspritzte, zuerst

laxie“ (Schutzlosigkeit). Durch Übertragung des Blutes erstinjizierter Hunde auf unvorbehandelte konnten diese ebenfalls überempfindlich gemacht werden (passive Anaphylaxie). Sowohl die aktive wie die passive Anaphylaxie sind spezifisch auf das in der Vorbehandlung verwendete Gift eingestellt. Riehet glaubte irrtümlicherweise, daß die anaphylactische Reaktion nur durch Gifte ausgelöst werden könne. Arthus konnte nunmehr zeigen, daß die anaphylactische Reaktion ganz genau so verläuft, wenn man statt des Giftes irgendein artfremdes Serum als Anaphylactogen wählt. Nach einer Zeit von 12–30 Tagen sah er bei Reinjektion der „sensibilisierenden“ Substanz die von Riehet als anaphylactische Erscheinungen gekennzeichneten Symptome auftreten. Gibt man die zweite Injektion subcutan, so kommt es zu lokalen Erscheinungen, Infiltrat, Ödem, Nekrose an der Injektionsstelle (lokale Anaphylaxie). Auch für die Lokalreaktion gilt strenge Spezifität.

Die klinischen Erscheinungen der Serumkrankheit wurden von Pirquet näher umrissen. Pirquet deutete die bei wiederholten Seruminjektionen auftretenden Krankheitserscheinungen mit folgenden Worten: „Das krankmachende Antigen tritt dann im Organismus krankhafte Symptome hervor, wenn die Inkubationszeit seit der Termin, der zur Wirkung führt“ Pirquet erkannte in meisterhafter Weise, daß es bei vielen Menschen nicht zu einer Überempfindlichkeit kommt, sondern zu einer Abnahme der Empfindlichkeit. Diese Erscheinung, daß die

von Pirquet

Man glaubte früher, daß als sensibilisierende Substanz nur Eiweißkörper (Antigene) nur Eiweißkörper pflanzlichen oder tierischen Ursprungs in Betracht kommen. Heute wissen wir durch die Experimente von Obermeyer und Pick, Wells, Landsteiner und Forssmann und der Sachsischen Schule, daß nicht nur Eiweißkörper, sondern auch Substanzen bestimmter chemischer Konstitution als Anaphylactogene anzusprechen sind. Auch für sie ist eine Verengung für ein als Antigen wirkendes Tieres es zu behandelnden Tieres charakter, wenn durch sie eine

Proteine (Analogie zur Fällbarkeit) scheint Kernen im Molekül Voraussetzung zu sein. Fuhr man in das Eiweißmolekül eine J,

ein (Obermeyer und Pick) so gewinnt man Antigene deren Spezifität un-  
abhängig ist von der Art und der Herkunft des Proteins in dem die betreffenden  
Gruppen substituiert sind. Eine mit jodiertem Rinderserum vorbehandeltes  
Kaninchen reagiert nunmehr auch mit einem jodierten Eiweiß anderer Herkunft  
(jodiertem Eiereiweiß jodiertem Hühnereiweiß usw.) Es reagiert aber nicht  
mehr mit nicht jodiertem Rinderserum. Mit anderen Worten die Jodierung  
Nitrierung und Diazotierung des Eiweißes bewirkt im anaphylactischen Experi-

bislang noch kein Beweis erbracht. Es scheinen die strukturellen Verände-  
rungen in diesen biologischen Versuchen nicht in dem Sinne zu deuten zu sein  
daß etwa eine Diazo- oder eine Nitrogruppe eine stochiometrische Relation zu  
dem unbekannten Antikörper habe. Es scheint vielmehr wahrscheinlicher daß  
spezifisch physikalische Veränderungen im biologischen Milieu die Ursache der  
biologischen Reaktion sind. Welcher Natur diese physikalischen Veränderungen  
sein können darüber haben wir noch keine Vorstellungen.

Die bisher erwähnten proteinähnlichen anaphylactogenen Substanzen sind  
in doppeltem Sinne Antigene. Sie haben die Eigenschaft die Bildung eines  
spezifischen Antikörpers auszulösen (zu immunisieren) und weiterhin auch die  
Eigenschaft in vitro mit den antikörperhaltigen Seren zusammengebracht die  
Antikörper zu binden d. h. zu präzipitieren.

Durch die Untersuchungen von Landsteiner kennen wir nun eine Reihe  
von chemisch charakterisierten Substanzen mit denen es nicht gelingt eine Anti-  
körperbildung wohl aber eine Antikörperbindung auszulösen. Durch acety-  
liertes Pepton kann man ein Kaninchen nicht immunisieren man kann aber im  
Reagenzglasversuch eine Präzipitinreaktion nachweisen. Landsteiner zeigte  
ferner daß man zur Auslösung dieser charakteristischen Präzipitinreaktion weder  
des Protein noch Peptonrestes bedarf daß man mit charakterisierten chemischen  
Substanzen z. B. der Metansäure der p-Arsan Säure dem Atoxyl Seren her-  
stellen kann die mit dieser Substanz in vitro spezifisch reagieren d. h. Präzipitin-  
reaktion geben. Unter Vollantigen sind solche Körper zu verstehen die zur  
Antikörperbildung führen d. h. mit denen man immunisieren kann. Antigen-  
Antikörper Reaktion ist die Vorbedingung für eine anaphylactogene Substanz.  
Halbantigene oder nach Landsteiner Haptene sind solche chemische Sub-  
stanzen die zwar spezifisch Antikörper binden die aber selbst nicht solche bilden  
nicht immunisieren können. Sie müssen um als Vollantigen zu wirken an  
Eiweißkörper gekuppelt sein. Die Entdeckung einer dritten Gruppe von Sub-  
stanzen geht auf die Versuche von Forssmann und von Doerr zurück. Es  
wurde in diesen Versuchen gezeigt daß Lipide ebenfalls als Antigene wirken  
können. Sie haben aber nur Vollantigencharakter wenn man die Lipide mit  
Eiweiß zusammenbringt (Landsteiner). H. Sachs und seine Mitarbeiter  
konnten durch eine Fällung des Lipids mit einem Eiweißkörper die Antikörper  
werden lassen.

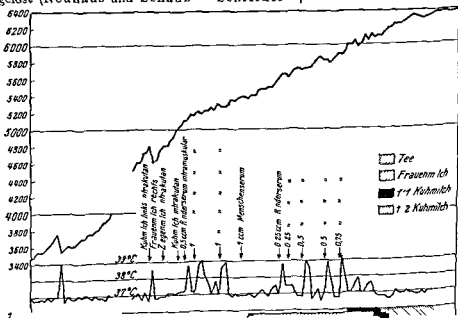
Über die chemische Natur der Lipide ist noch viel zu wissen. Es ist  
schon festgestellt worden daß es sich um ein in Vollantigen werben kann man  
keine Angaben machen. Diese Reaktionen dürften eine der merkwürdigsten  
biologischen Vorgänge sein deren Aufklärung uns erst die Differenzierung des  
physikalisch-chemischen Milieus der Reaktion bringen konnte.

Hat ein sensibilisiertes Tier durch *Reinjektion* des Antigens einen anaphylactischen Schockzustand überwunden, so bleibt es einige Wochen (Meerschweinchen 40 Tage) gegen abermalige Reinjektion des Antigens unempfindlich, es ist „desensibilisiert“. Eine gleiche Desensibilisierung und Unempfindlichkeit ist zu erzielen wenn man während des Inkubationsstadiums häufige Reinjektionen kleiner Mengen des Antigens ausführt. Auch durch vorsichtige, langsame Einverleibung minimalster Antigenmengen ist nach Ablauf der Inkubationszeit eine Desensibilisierung zu erzielen. Die Desensibilisierung ist im allgemeinen spezifisch. Es muß aber hervorgehoben und soll an dem unten angeführten klinischen Beispiel erörtert werden, daß auch eine unspezifische Desensibilisierung (Bessau) zum Anaphylaxie-Reaktion, passive Übertragbarkeit. Die Möglichkeit

einer Desensibilisierung gewahrt für manche anaphylactische klinische Zustandsbilder die Möglichkeit einer therapeutischen Einwirkung.

Für die Deutung der klinischen Erscheinungen der Anaphylaxie ist von Wichtigkeit daß man im Tierexperiment nicht nur durch parenterale, sondern auch durch perorale und rektale Einverleibung des Antigens (Anaphylactogens) in bestimmten Fällen eine Sensibilisierung des Organismus auslösen kann (Malc<sup>321</sup>).

Schocks (Finkelstein<sup>322</sup>, Schloßmann<sup>323</sup>, Moro<sup>324</sup>, Schricker<sup>325</sup>) Die Erkrankung kommt angeboren und erworben vor (Moro<sup>324</sup>, Lust<sup>326</sup>). Die Überempfindlichkeit wird wahrscheinlich durch das Casein der Kuhmilch ausgelöst (Neuhaus und Schaub<sup>327</sup>, Schricker<sup>325</sup>).



## Literaturverzeichnis.

## Zusammenfassende Darstellungen

1. Fischer, E. *Lehrbuch der physiologischen Chemie* 5. Aufl. 1892 2

## Einzelarbeiten

(1) Fischer, E. *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine*











26 (1908), 52, 216 (1909), 58, 333 (1912) — (321) *Maier: Biochem Z* 132, 311 (1922) —

*Zusammenfassende Darstellungen über Anaphylaxie, Allergie  
und Idiosynkrasie*

Arthus, *De l'anaphylaxie a l'immunité* Paris 1921 — *Besredka Anaphylaxie  
et Antianaphylaxie* Paris 1917 — *Coca Hypersensitivencess* New York 1920 —  
Doerr, *Allergie*  
917 (1913) —  
phylaxieforschur  
u. Stachelin  
Die Anaphylaxie  
der inneren Organe  
Neue dtsh. Klin.  
Erkrankungen  
über allergische  
methoden bei  
Arbeitsmethoden  
1905 — Pirquet, C. v. *Erg. inn. Med.* 1  
Seligmann, E., u. F. v. Gutfeld, A.  
Oppenheimer, *Handbuch der Biochemie*  
Lecuwen, W. *Allergische Erkrankungen*  
Anschauungen der Immunitätsvorgänge  
Dresden 1925, *Arch. f. Dermat.* 151 —

## IV. Der Nucleinstoffwechsel.

Seyler Geschichtliches  
beit ver  
r chirurg

gischen Klinik zu Tübingen das Material, um die Kernsubstanzen der Eiterkörperchen chemisch zu untersuchen. Es gelang ihm, aus den Zellkernen einen Körper zu isolieren, der phosphorhaltig war und der nach seinen chemischen

ankert ist. Es gelang ihm, aus den Kernen eine eiweißfreie Säure darzustellen, er bezeichnete diese Substanz als eiweißfreies Nuclein. Der Name Nucleinsäure für diese Gruppe von Substanzen stammt von Altmann<sup>2</sup> und hat sich

Die Darstellung der Nucleinsäuren aus Thymus und Pankreas, welche heute

wurde. Aus dem Nucleoprotein läßt sich durch verdünnte Säuren und schwache Basen ein Teil des Eiweißes abspalten, ein Teil hinterbleibt aber in festerer Bindung an dem phosphorhaltigen Säurerest. Für diese Substanzen, die ein eiweißärmeres Nucleoprotein ist, wurde der Name Nuclein beibehalten. Die Tatsache, daß man das Nuclein aus dem Eiweißgemisch der Zellsubstanz rigkeiten mit sich, die uns treten. Die chemische wie die des eiweißärmeren

Nucleins ist mehr als zweifelhaft. Es scheint nur eins sicher zu sein, daß ein Teil des Eiweißkomplexes leichter abspaltbar ist als der andere, und daß der

- 26 (1908), 22 216 (1909) 28 233 (1912) — (121) *Male* *Recherch* Z. 122 311 (1922) —  
 (322) Finkelstein *Wochr Kinderheilk* 1905 4 — (333) *Koch* *Wochr Kinderheilk* 1905 40 41 *Wochr Kinderheilk* 1905 40 41 *Wochr Kinderheilk* 1905 40 41  
 40, *Munch med Wochr* 1906 Nr 5 u 43  
 64 (126) *Lust* *Med Klin* 1912 43, Jb  
 u *Schau* *Z Kinderheilk* 1913 7

**Zusammenfassende Darstellungen über Anaphylaxie, Allergie  
 und Idiosynkrasie**

- Arthur. *Die Anaphylaxie a l'immunité*. Paris 1921 — Hagedorn. *Anaphylaxie  
 et Anti-anaphylaxie*. Paris 1917 — Coca. *Hypersensitivitessen*. New York 1920 —  
 Doerr. *Allergie und Anaphylaxie*. *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen* 2,  
 917 (1913) — *Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung*. *Erz Hvg* 1914, 1 — *Ana-  
 phylaxie* *Wochr* 1914 1921 *Erz Hvg* 2 71 (1922) — *Idiosynkrasien*. In Hergmann  
 u. Starobin. *Handbuch der inneren J* — — — — —  
*Die Anaphylaxie*. In Kraus u. Brugsch  
*der inneren Krankheiten* 1913 — *Har*  
*Neuere klin J* 271 (1924) — *Kaus*  
*Erkrankungen*. *Munch J F Bergrman*  
*Über allergische Erkrankungen*. *Er inn*  
*methoden bei Vers über Anaphylaxie*  
*Arbeitsmethoden* Abt XIII 1921 — Pirquet C v u Schick. *Die Serumkrankheit*  
 1905 — Pirquet C v *Erz inn Med* 1 2 — Richet. *Die Anaphylaxie*. Leipzig 1920 —  
 Seligmann. F u L v Gutfeld. *Anaphylaxie und verwandte Erscheinungen*. In  
 Oppenheimer. *Handbuch der Biochemie* 2 Aufl 3 S 152 1925 — Storm van  
 Leeuwen W. *Allergische Erkrankungen*. Leipzig 1920 — Wells, H G. *Die chemischen*  
*Anhangen der Immunitätsvorgänge*. Jena 1927 — Konrad. *Über die dermat* *Ges*  
*Dresden* 1925 *Arch f Dermat* 124 — *Chemical Pathology*, 5 Aufl. London 1925

## IV. Der Nucleinstoffwechsel.

gischen Klinik zu Tübingen das Material um die Kernsubstanzen der Eiterkörperchen chemisch zu untersuchen. Es gelang ihm, aus den Zellkernen einen Körper zu isolieren, der phosphorhaltig war und der nach seinen chemischen Eigenschaften nicht in die damals schon studierte Klasse der Lecithine eingereiht werden konnte. Miescher erkannte aus seinen analytischen Ergebnissen, daß

säure für diese Gruppe von Substanzen stammt von Altmann<sup>2</sup> und hat sich im physiologischen Sprachgebrauch bis heute erhalten. Das nächste Ziel der

gefolgt (Schmiedeberg<sup>3</sup>, Steudel<sup>4</sup>, Lovenet<sup>5</sup>). Die Zellkerne müssen bei der Darstellung aufgelöst werden (Altmann<sup>2</sup>). Durch Auswaschen erhält man eine hochmolekulare eiweißreiche Substanz, die als Nucleoprotein bezeichnet wurde. Aus dem Nucleoprotein läßt sich durch verdünnte Säuren und schwache Basen ein Teil des Eiweißes abspalten; ein Teil hinterbleibt aber in festerer Bindung an dem phosphorhaltigen Säurerest. Für diese Substanzen, die ein eiweißarmes Nucleoprotein ist, wurde der Name Nuclein beibehalten. Die Tatsache, daß man das Nuclein aus dem Eiweißgemisch der Zellsubstanz

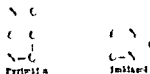
lk  
Ei  
Nucleins ist mehr als zweifelhaft. Es scheint nur eins sicher zu sein, daß ein Teil des Eiweißkomplexes leichter abspaltbar ist als der andere, und daß der fester an der Nucleinsäure haftende Eiweißteil basische Komplexe (Histone und Protamine), die vorwiegend aus Diaminosäuren (A. Kossel<sup>6</sup>) bestehen, enthält.

Der eiweißarme Rest, die prosthetische Gruppe des Nucleoproteins, die Nucleinsäure, ist im Gegensatz zu dem Nucleoprotein und Nuclein in seiner che-

Arbeit festlegte. Er konnte zeigen, daß in allen Nucleinsäuren drei verschiedenenartige Gruppen zueinander sind: 1. stickstoffhaltige Substanzen, die der Gruppe der Purine und Pyrimidine zugehören, 2. die Kohlenhydratgruppe (durch Nachweis der Säure) 3. Phosphorsäure. P. A. Levene<sup>8)</sup> machte es wahrscheinlich, daß die Verkettung dieser drei Gruppen im Molekül der Nucleinsäure sich in der Weise vollzieht, daß das Kohlenhydrat mit seiner Aldehydgruppe gleichartig am Purin oder Pyrimidin verankert ist, während an der anderen Enden die Alkylgruppe des Kohlenhydrates die Phosphorsäure verestert ist. Derartige einfache Nucleinsäurekomplexe, die aus Purin oder Pyrimidin, Kohlenhydrat und Phosphorsäure zusammen gesetzt sind, heißt Levene Nucleotide, das einfachen komplexe Purin- oder Pyrimidinzucker nennt er Nucleoside. Der ursprünglich von dem Zellkern gewonnenen selten Nucleinsäuren sind aus vier derartigen Nucleotidkomplexen aufgebaut, so werden Polynucleotide genannt. Hier sei schon hervorgehoben, daß ein wesentlicher Unterschied der pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren (Polynucleotide) darin besteht, daß die Kohlenhydratgruppe in den pflanzlichen Polynucleotiden eine Pentose (Ribose) in den tierischen Polynucleotiden wahrscheinlich eine Hexose von noch unbekannter Konstitution ist. Diese Unterscheidung von pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren durch die Kohlenhydratgruppe trifft nur für die Polynucleotide zu. Es gilt im tierischen Organismus in einzelnen Organen auch Mononucleotide, die pentosehaltig sind (Guanylsäure, Adenylnsäure). Diese pentosehaltigen Mononucleotide des tierischen Organismus dürften weniger für den Aufbau der tierischen Kernsubstanz von Bedeutung sein. Sie haben in den Organen, in welchen sie isoliert vorkommen (Pankreas, Muskel) eine noch unbekannte, besondere Funktion. Nach den neuesten Arbeiten (Thannhäuser und Blanc<sup>9)</sup>) scheint es fraglich, ob das Molekül der tierischen Polynucleotide ebenso wie das Molekül der pflanzlichen Polynucleotide aus vier Mononucleotiden aufgebaut ist. Diese Autoren glauben auf Grund ihrer Versuche annehmen zu müssen, daß die Purine im Molekül der tierischen Polynucleotide nicht in Nucleotidbindung verankert sind.

### A. Chemie der Kernsubstanzen

Eine Reihe von Purinen, die Harnsäure (1776 durch Scheele<sup>10)</sup> das Xanthin, „*theobromin*“ (1820 durch Liebig<sup>11)</sup> das Causin (Unger<sup>12)</sup> und eine „*theophyllin*“ (1820 durch Liebig<sup>11)</sup>) sind, die zu einer Klasse zugrunde liegenden aus  $C_5H_4N_4$  bestehenden Körper nannte, mit Fischer Purin (purum unicum). Der Purinring ist aufgebaut aus einem Pyrimidinring und einem Imidazolring:

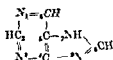


oder aus einem Skelet von drei Kohlenstoffatomen, an die zwei Harnstoffreste gegliedert sind:

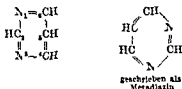


Die von einem  
Spaltprodukt  
des Nuclein-  
säuren,  
in dem Nuclein  
nicht isoliert  
wurde

Zur einheitlichen Benennung der sich vom Purin ableitenden Substanzen hat Emil Fischer<sup>11</sup> die im Molekül vorhandenen Atome mit Zahlen versehen



Auch der den Pyrimidinen zugrunde liegende Körper, das Pyrimidin, wurde von Emil Fischer hergestellt und zur Charakterisierung seiner Derivate mit folgenden Zahlen belegt



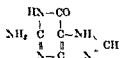
Adenin ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_9$ , 6 Aminopurin)



Adenin ist ein weißer, kristalliner Körper, der in Wasser leicht löslich ist. Er bildet Salze mit Mineralsäuren.

seine Salze s. Steudel<sup>14</sup>, Feulgen<sup>17</sup>, Brahm<sup>18</sup>, Thannhauser<sup>19</sup>

Guanin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$ , 2 Amino 6 Oxy purin)



Es wird wie das Adenin aus der mineral-sauren Hydrolysenflüssigkeit tierischer und pflanzlicher Nucleinsäuren gewonnen. Im Gegensatz zu dem Adenin ist es in Wasser nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein schwer lösliches Pikrat und seine mineral-sauren Salze. In Ammoniak ist es nur in Spuren löslich, während Adenin sich leicht löst (Brennungsmethode). Über seine chemischen Eigenschaften s. Steudel<sup>14</sup>, Feulgen<sup>17</sup>, Brahm<sup>18</sup>, Thannhauser<sup>19</sup>.

Von den Oxy purinen ist nur das Hypoxanthin in einer Nucleinsäure, Oxy purinsäure, nämlich in dem Mononucleotid Inosinsäure, die im Muskel vorkommt, vorgebildet. Xanthin und Harnsäure sind in keiner Nucleinsäure vorgebildet. Sie entstehen aus den abgespaltenen Aminopurinen durch De-amimerung und Oxydation.

Hypoxanthin ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$ , 6 Oxy purin)



Arbeit fast alle Purine und Pyrimidine

chieden  
Gruppe  
(durch  
es wahr-  
einsäure

sich in der Weise vollzieht, daß das Kohlenhydrat mit seiner Aldehydgruppe

und Phosphorsäure zusammengesetzt sind, heißt *Levène Nucleotide*, die einfachen Komplexe Purin- oder Pyrimidinzucker nennt er *Nucleoside*. Die

" Nucleinsäuren sind aus  
werden Polynucleotide  
ntlicher Unterschied der

pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren (Polynucleotide) darin besteht, daß die Kohlenhydratgruppe in den pflanzlichen Polynucleotiden eine Pentose (Ribose), in den tierischen Polynucleotiden wahrscheinlich eine Hexose von noch unbekannter Konstitution ist. Diese Unterscheidung von pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren durch die Kohlenhydratgruppe trifft nur für die Polynucleotide zu. Es gibt im tierischen Organismus in einzelnen Organen auch Mononucleotide, die pentosehaltig sind (Guanylsäure, Adenylsäure). Diese pentosehaltigen Mononucleotide des tierischen

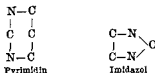
den Aufbau der tierischen Kernsubstanz

Organen, in welchen sie isoliert vorkommt

unbekannte, besondere Funktion. Nach den neuesten Arbeiten (Thannhauser und Blanco<sup>10</sup>) scheint es fraglich, ob das Molekül der tierischen Polynucleotide ebenso wie das Molekül der pflanzlichen Polynucleotide aus vier Mononucleotiden aufgebaut ist. Diese Autoren glauben auf Grund ihrer Versuche annehmen zu müssen, daß die Purine im Molekül der tierischen Polynucleotide nicht in Nucleotidbindung verankert sind.

### A. Chemie der Kernsubstanzen.

Eine Reihe von Purinen, die Harnsäure (1776 durch Scheele<sup>11</sup>), das Xanthin (Marcet 1817<sup>12</sup>), das Hypoxanthin (Scherer 1850<sup>13</sup>), das Guanin (Unger 1846<sup>14</sup>), waren in ihrer elementaren Zusammensetzung schon lange bekannt. Eine genauere Kenntnis des molekularen Aufbaues dieser Körper verschaffte uns aber erst die synthetische Arbeit von Emil Fischer<sup>15</sup>. Den dieser ganzen Körperklasse zugrunde liegenden aus  $C_5N_4H_4$  bestehenden Körper nannte Emil Fischer Purin (purum uricum). Der Purinring ist aufgebaut aus einem Pyrimidinring und einem Imidazolring



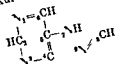
oder aus einem Skelet von drei Kohlenstoffatomen, an die zwei Harnstoffreste gegliedert sind



Die einfachen  
Spaltprodukte  
der Nuclein-  
säuren  
in den Nucleinen  
vorgebildete  
Urine

## Chemie der Kernsubstanzen

Zur einheitlichen Benennung der sich vom Purin ableitenden Substanzen hat F. M. Fischer<sup>13</sup> die im Molekül vorhandenen Atome mit Zahlen versehen



Auch der den Irimidinen zugrunde liegende Körper das Pyrimidin wurde von F. M. Fischer hergestellt und zur Charakterisierung seiner Derivate mit folgenden Zahlen belegt

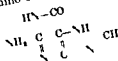


Adenin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$ , 6 Aminopurin)



Das Adenin entsteht aus tierischen und pflanzlichen Nucleinsäuren durch mineral-säure Hydrolyse. Aus der sauren Hydrolyseflussigkeit kann es nach Steudel<sup>14</sup> gewonnen werden. Es bildet mit Pikrinsäure ein unlösliches Pikrat, das sich besonders gut zur Isolierung eignet. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. Steudel<sup>14</sup>, Feulgen<sup>17</sup>, Brahm<sup>18</sup>, Thannhäuser<sup>19</sup>.

Guanin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_4\text{O}$ , 2 Amino-6 Oxy-purin)



Es wird wie das Adenin aus der mineral-säuren Hydrolyseflussigkeit tierischer und pflanzlicher Nucleinsäuren gewonnen. Im Gegensatz zu dem Adenin ist es in Wasser nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein schwer lösliches Pikrat und seine mineral-säuren Salze. In Ammoniak ist es nur in Spuren löslich, während Adenin sich leicht löst (Brennungsmethode). Über seine chemischen Eigenschaften s. Steudel<sup>14</sup>, Feulgen<sup>17</sup>, Brahm<sup>18</sup>, Thannhäuser<sup>19</sup>.

Von den Oxy-purinen ist nur das Hypoxanthin in einer Nucleinsäure, nämlich in dem Mononucleotid Inosinsäure, die im Muskel vorkommt, vorgebildet. Xanthin und Harnsäure sind in keiner Nucleinsäure vorgebildet; sie entstehen aus den abgespaltenen Aminopurinen durch Desaminierung und Oxydation.

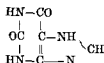
Hypoxanthin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_4\text{O}$ , 6 Oxy-purin)





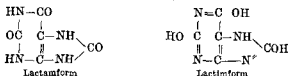
Das Hypoxanthin entsteht durch saure Hydrolyse aus der Inosinsäure, ferner durch Lösung mit ammoniakalischer Silberlösung oder sein Silbersalz. Über die chemischen Eigenschaften und seiner Salze s. Steudel<sup>18</sup>, Feulgen.

Xanthin ( $C_5H_4N_4O_2$ , 2, 6 Dioxypurin)



Das Xanthin entsteht durch Desaminierung aus dem Guanin. In Wasser ist das Xanthin nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein charakteristisches Nitrat. Mit ammoniakalischer Silberlösung bildet es, wie das Hypoxanthin, unlösliche Silbersalze. Das Xanthin hat schwache basische und stärkere saure Eigenschaften, gegenüber Alkalien verhält es sich wie eine zweibasische Säure. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. Brahm<sup>18</sup>, Thannhauser<sup>19</sup>.

Harnsäure ( $C_5H_4N_4O_6$ , 2, 6, 8 Trioxypurin)



Die Darstellung durch Oxydation aus Xanthin ist nicht gangbar, da der Purinring sich aufspaltet. Die Harnsäure kann aus Harn, in größeren Mengen aus Schlangengexkrementen gewonnen werden. Zur präparativen Herstellung benutzt man heute ausschließlich die Synthese. Die Harnsäure besitzt nach ihrer Konstitution eine dreifache Basizität. Es sind aber nur zwei Reihen von Salzen bekannt, von denen man die primären als saure Salze, Typus Mononatriumurat  $C_5H_3N_4O_6Na$ , die sekundären als neutrale Salze  $C_5H_2N_4O_6Na_2$  bezeichnet.

Die Löslichkeit der freien Harnsäure wird von den Autoren ganz verschieden angegeben. Bei Temperaturen von 20–37° schwanken die Angaben von  $1/10075$ – $1/39180$  (Zusammenstellung s. Brahm<sup>18</sup>).

Diese Widersprüche haben in verschiedenen Momenten ihre Ursache. 1. Die Harnsäure zersetzt sich sehr leicht in alkalischen Medien. 2. Bakterielle Verunreinigungen des Wassers bedingen schon nach kurzer Zeit eine Zersetzung der Harnsäure. 3. Die Neigung der Harnsäure, übersättigte Lösungen zu bilden. Schade und Boden<sup>20</sup> fanden, daß die Harnsäure durch Kochen mit Basen in kolloidale Lösung gebracht werden kann. Obgleich derartige kolloidale Lösungen von Lichtwitz<sup>21</sup> und Gudzent<sup>22</sup> angezweifelt wurden, ist die Möglichkeit einer kolloidalen Lösung nicht von der Hand zu weisen. Übersättigte Lösungen und kolloidale Lösungen sind nicht prinzipiell, sondern nur graduell voneinander verschieden. Bechhold und Ziegler<sup>23</sup> dürften voll ständig recht haben, wenn sie sagen: es liegt nur am Zeitpunkt, wann man eine derartige übersättigte Lösung untersucht, um dann eine molekular übersättigte oder eine kolloidale Lösung anzutreffen.

Die physikalischen Konstanten einer wäßrigen Harnsäurelösung wurden von His und Paul<sup>24</sup>, Gudzent<sup>25</sup>, Kohler<sup>26</sup> bestimmt. Die beschriebenen Löslichkeitsverhältnisse gelten nur für einfach wäßrige Lösungen, in Lösungsmitteln,

# Chemie der Kernsubstanzen

in denen noch andere Krystalloide oder gar Kolloide vorhanden sind, werden wie zufällig. Im Harn, wo je nach der Acidität neben Salzen der Harnsäure auch freie Harnsäure vorhanden ist, und zu gleicher Zeit andere Krystalloide in verschiedener Konzentration sowie die verschiedensten Kolloide gegenwärtig sind, können die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure nicht auf so einfache Formeln gebracht werden wie es von den oben zitierten Autoren der Löslichkeits Formeln versucht worden ist. Die theoretischen Betrachtungen der Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure in wässriger Lösung haben deshalb für die Löslichkeitsbedingungen in den Säften und im Harn nur ganz bedingten Wert.

Diese Überlegung gilt nicht nur für die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure in gleicher Weise sogar in noch stärkerem Maße treffen sie für die Löslichkeitsbedingungen der harnsauren Salze in den Körperflüssigkeiten zu. Die harnsauren Salze zeigen noch vielmehr als die freie Harnsäure die Neigung über sättigte Lösungen zu bilden. In den Körperflüssigkeiten ist sekundäres Salz in primäres harnsaures Salz Mononatriumurat vorhanden. Die Löslichkeitsverhältnisse nur bei Überschuss von Hydroxylionen beständig und kann aus diesem Grunde in physiologischen Flüssigkeiten nicht vorkommen. Die Löslichkeitsverhältnisse der Alkalisalze der Harnsäure wurden von Gudzent<sup>25</sup> und neuerdings von Kohler<sup>26</sup> untersucht. Die Auflösung Gudzents<sup>25</sup> einer bestandigen Lactim und einer unbestandigen Lactinform hat sich nicht erweisen lassen. obgleich Kohler<sup>26</sup> zeigen konnte, daß Leitfähigkeit und Löslichkeit auch in übersättigten Uratlösungen parallel gehen und dadurch kolloidale Lösungen auszuscheiden sind. Es gilt aber hier für die Uratlösung das gleiche was Berchhold und Ziegler<sup>23</sup> für die übersättigte Lösung freier Harnsäure zeigen konnten, daß es auf den Zeitpunkt ankommt, in dem die physikalischen Eigenschaften der Lösung ermittelt werden.

Im Blute und in den Säften ist die Harnsäure als Mononatriumurat gelöst enthalten. Die Löslichkeitsverhältnisse sind hier besonders kompliziert, da das Serum eine kolloidgehaltige Lösung der verschiedensten Krystalloide darstellt. Die Löslichkeitsverhältnisse des Mononatriumurats in einfach wässriger Lösung sind aus diesen Gründen nur mit großer Vorsicht zu den Löslichkeitsbedingungen des Urates im Serum und in den Gewebeflüssigkeiten in Parallele zu setzen.

Die Herstellung von Mononatriumurat in kristallinischer Form geschieht am besten nach der Vorschrift von Gudzent<sup>25</sup>. Von den harnsauren Basen haben ist das Lithiumurat am leichtesten wasserlöslich. Von organischen Alkalien ist Piperazin die Harnsäure in nicht unbeträchtlichen Mengen. Unter Quadruraten versteht man Salze, die ein Molekül primär harnsaures Natrium und ein Molekül freier Harnsäure enthalten. derartige lockere Verbindungen wurden auch Hexaminurat (Hollins<sup>27</sup>) Natriumburat (Landois<sup>28</sup>) genannt. Die Existenz derartiger Verbindungen ist wiederholt angezweifelt worden, und die Wahrscheinlichkeit, daß die Quadrurate Gemische von Kohler<sup>26</sup> trotz gegenteiliger Behauptungen von W. F. Ringer<sup>29</sup> größer geworden.

Für den qualitativen Nachweis der Harnsäure genügt die alte Murexidprobe. Die quantitative Bestimmung der Harnsäure in den biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden und in C. Neuberg<sup>30</sup>, Der Harn verworfen. Bei ausreichender Menge sind die gravimetrischen Methoden von Ludwig und Salkowski<sup>31</sup> und von Krüger und Schmid<sup>32</sup> die besten. Man kann auch zur Bestimmung der Harnsäure und der Purine die gravimetrische Methode mit einer Titrationsmethode überkreuzen. Für Bestimmungen der Harnsäure in kleinen Mengen (Serum) eignet sich die colorimetrische Methode.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure und der Purine

mit Phosphorwolframsäure am besten, beste Vorschrift nach Otto Folin<sup>36</sup> für Serum, nach Benedict Franke<sup>37</sup> für kleine Urinmengen

Die methylierten  
Purine

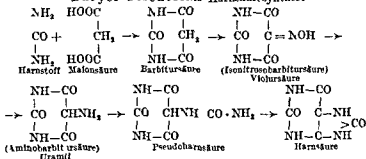
Von den methylierten Purinen ist keines im tierischen Organismus vor gebildet. Es haben nur die Methylxanthine pharmakologische Bedeutung, es sind dies das 3,7 Dimethylxanthin (Theobromin), das 1,3 Dimethylxanthin (Theophyllin) und das 1,3,7 Trimethylxanthin (Coffein). Ihr Vorkommen im Harn ist immer auf Zufuhr von Tee oder Kaffee zurückzuführen.

Synthese der  
Purine

Der erste synthetische Versuch Liebigs und Wohlers<sup>38</sup>, die Harnsäure aus Uramil und Cyansäure aufzubauen, mißlang. 25 Jahre später nahm Adolf von Baeyer<sup>39</sup> den synthetischen Gedanken Liebigs abermals auf und brachte Uramil und cyansaures Kali in Reaktion. Das Reaktionsprodukt war die Pseudo harnsäure, eine Substanz, die sich nurmehr um ein Wassermolekül von der wirklichen Harnsäure unterschied. Den Ringschluß der Pseudoharnsäure unter Wasseraustritt zur Harnsäure herbeizuführen, gelang Emil Fischer<sup>15</sup> erst 30 Jahre später, indem er Pseudoharnsäure mit Oxalsäure verschmolz. Diese Synthese der Harnsäure war zwar schon im Jahre 1882 von Horbaczewski<sup>40</sup> durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff und von Behrend<sup>41</sup> durch geführt worden, welcher Acetessigester und Harnstoff kombinierte, über das so entstehende Methyluracil zur Isodialursäure gelangte und diese dann mit Harn stoff zur Harnsäure vereinigte. Aber keine dieser Synthesen gewährte einen so klaren Einblick in die Struktur der Harnsäure wie die Baeyer Fischer Synthese.

#### Synthese der Harnsäure (2,6,8 Trioxypurin)

##### Baeyer Fischersche Harnsäuresynthese



Von dieser Synthese ausgehend arbeitete Emil Fischer<sup>15</sup> die ganze Purin gruppe durch. In der Hauptsache benutzte er fünf Methoden: 1. Synthese der

2. die Reduktion der Chlorpurine durch Jodwasserstoffsäure oder Zinkstaub zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es Emil Fischer gelungen, die in den Nucleinsäuren vor kommenden Purine, die aus den Aminopurinen ent stehen, und Harnsäure, die methylierten Purine, fein auf synthetischem Wege her zu stellen.

Die in den  
Nucleinsäuren  
vorgebildeten  
Pyrimidine



Das Thymmin ist von Albrecht Kossel und Neumann<sup>42</sup> als Spaltstück der Thymusnucleinsäure gefunden worden. Das Thymmin ist ein sehr schön kristallisierender Körper, der erst über 300° schmilzt. Es wird durch die Reaktion von Baudisch und Treat B. Johnson<sup>43</sup> nachgewiesen. Das Thymmin ist nur in der tierischen Nucleinsäure enthalten, es fehlt in den pflanzlichen Nucleinsäuren.

Cytosin (2 Oxy 6 Aminopyrimidin  $C_4H_5N_3O$ )



Das Cytosin wurde von Kossel und Neumann<sup>44</sup> aus tierischer Nucleinsäure gewonnen. Es ist auch als Baustein der pflanzlichen Nucleinsäuren in diesen vorgebildet. Zur Isolierung eignet sich sein Pikrat. Es gibt eine Farbreaktion mit Bromwasser, die von Wheeler und Johnson<sup>45</sup> angegeben wurde, die gleiche Reaktion gibt auch Uracil.

Uracil (2,6 Dioxypyrimidin  $C_4H_4N_2O_2$ )



Das Uracil wurde von Ascoli<sup>46</sup> im Kosselschen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen. In der tierischen Nucleinsäure ist das Uracil nicht präformiert, in der Hefenucleinsäure ist es sicher vorhanden (Levene, Thannhauser). Das Uracil gibt keine charakteristischen Derivate, es zeigt die beim Cytosin angegebene Farbreaktion nach Wheeler und Johnson<sup>45</sup>.

Eine quantitative  
Pyrimidine nach einem  
ist, kennen wir bisher n  
sind alle nach der von  
Baryt färbbar

das Molekül des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Zuckerkomplexes bis heute noch vollständig im unklaren. Es gibt zwar auch im tierischen Organismus Nucleinsäuren, die pentoschaltig sind. Diese sind aber keine, echten Nucleinsäuren (Polynucleotide), sondern einfache Nucleinsäuren (Mononucleotide) welche nur einen Purin Kohlenhydrat Phosphorsäure Komplex enthalten. Es sind dies die aus der Muskelsubstanz gewonnene Inosinsäure, und die in der Bauchspeicheldrüse neben einer echten tierischen Nucleinsäure vorkommende Guanylsäure.

Die ersten Angaben über den in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorkommenden Kohlenhydratkomplex machte Kossel<sup>47</sup> durch den Nachweis furfurolbildender Gruppen.

Bald darauf konnte Hammarsten<sup>48</sup> aus Guanylsäure ein Ozon darstellen. B. Salkowski<sup>49</sup> identifizierte dieses Ozon als das Ozon einer Pentose. C. Neuberg<sup>50</sup> sprach die in Inosinsäure und Guanylsäure enthaltene Pentose als ein 1 Nukose an, während Hauser und Wenzel<sup>51</sup> zeigen konnten, daß die

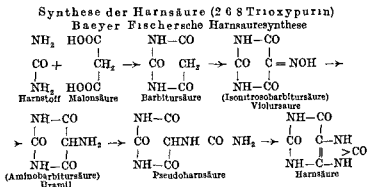
mit Phosphorwolframsäure am besten, beste Vorschrift nach Otto Folin<sup>36</sup> für Serum nach Benedict-Franke<sup>37</sup> für kleine Urinmengen

Die methylierten  
Purine

Von den methylierten Purinen ist keines im tierischen Organismus vor gebildet. Es haben nur die Methylxanthine pharmakologische Bedeutung, es sind dies das 3,7 Dimethylxanthin (Theobromin), das 1-3 Dimethylxanthin (Theophyllin) und das 1,3,7 Trimethylxanthin (Coffein). Ihr Vorkommen im Harn ist immer auf Zufuhr von Tee oder Kaffee zurückzuführen.

Synthese der  
Purine

Der erste synthetische Versuch Liebigs und Wohlers<sup>38</sup>, die Harnsäure aus Uramil und Cyansäure aufzubauen, mißlang. 25 Jahre später nahm Adolf von Baeyer<sup>39</sup> den synthetischen Gedanken Liebigs abermals auf und brachte Uramil und cyansaures Kali in Reaktion. Das Reaktionsprodukt war die Pseudoharnsäure, eine Substanz, die sich nurmehr um ein Wassermolekül von der wirklichen Harnsäure unterschied. Den Ringschluß der Pseudoharnsäure unter Wasseraustritt zur Harnsäure herbeizuführen, gelang Emil Fischer<sup>15</sup> erst 30 Jahre später, indem er Pseudoharnsäure mit Oxalsäure verschmolz. Eine Synthese der Harnsäure war zwar schon im Jahre 1882 von Horbaczewski<sup>40</sup> durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff und von Behrend<sup>41</sup> durch geführt worden, welcher Acetessigester und Harnstoff kombinierte, über das so entstehende Methyluracil zur Isodialursäure gelangte und diese dann mit Harnstoff zur Harnsäure vereinigte. Aber keine dieser Synthesen gewährte einen so klaren Einblick in die Struktur der Harnsäure wie die Baeyer-Fischer-Synthese.



Von dieser Synthese ausgehend arbeitete Emil Fischer<sup>15</sup> die ganze Purin-Gruppe durch. In der Hauptsache benutzte er fünf Methoden: 1. Synthese der

2. von Pseudopurinen, 3. die in der Wirkung des Thyoxyls, Thiooxy- und Aminoderivate, 5. die Reduktion der Chlorpurine durch Jodwasserstoff oder Zinkstaub zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es Emil Fischer gelungen, die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Aminopurine Adenin und Guanin, die aus den Aminopurinen entstehenden Oxypurine Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure, die methylierten

Die in den  
Nucleinsäuren  
vorgebildeten  
Pyrimidine



Das Thymin ist von Albrecht Kossel und Neumann<sup>42</sup> als Spaltstück der Thymusnucleinsäure gefunden worden. Das Thymin ist ein sehr schon kristallisierender Körper, der erst über 300° schmilzt. Es wird durch die Reaktion von Baudisch und Treat B. Johnson<sup>43</sup> nachgewiesen. Das Thymin ist nur in der tierischen Nucleinsäure enthalten, es fehlt in den pflanzlichen Nucleinsäuren.

Cytosin (2 Oxy 6 Aminopyrimidin  $C_4H_5N_3O$ )



Das Cytosin wurde von Kossel und Neumann<sup>44</sup> aus tierischer Nucleinsäure gewonnen. Es ist auch als Baustein der pflanzlichen Nucleinsäuren in diesen vorgebildet. Zur Isolierung eignet sich sein Pikrat. Es gibt eine Farbreaktion mit Bromwasser, die von Wheeler und Johnson<sup>45</sup> angegeben wurde, die gleiche Reaktion gibt auch Uracil.

Uracil (2,6 Dioxypyrimidin  $C_4H_4N_2O_2$ )



Das Uracil wurde von Ascoli<sup>46</sup> im Kosselschen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen. In der tierischen Nucleinsäure ist das Uracil nicht präformiert, in der Hefenucleinsäure ist es sicher vorhanden (Levene, Thannhauser). Das Uracil gibt keine charakteristischen Derivate, es zeigt die beim Cytosin angegebene Farbreaktion nach Wheeler und Johnson<sup>45</sup>.

Eine quantitative Bestimmung der Pyrimidine und eine Trennung der Pyrimidine nach einem Verfahren, wie es bei der Bestimmung der Purine möglich ist, kennen wir bisher nicht. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidine sind alle nach der von Kutscher<sup>47</sup> angegebenen Methode mit Silbernitrat und Baryt fallbar.

schei  
ähnli  
lichen Nucleinsäuren ein 5 Zucker, eine Pentose vorgebildet ist, ist man über das Molekül des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Zuckerkomplexes bis heute noch vollständig im unklaren. Es gibt zwar auch im tierischen

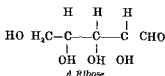
Die in den  
Nucleinsäuren  
vorgebildeten  
Kohlenhydrate

Es sind dies die aus der Muskelsubstanz gewonnene Inosinsäure, und die in der Bauchspeicheldrüse neben einer echten tierischen Nucleinsäure vorkommende Guanylsäure.

Die ersten Angaben über den in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorkommenden Kohlenhydratkomplex machte Kossel<sup>48</sup> durch den Nachweis furfurolbildender Gruppen.

Bald darauf konnte Hammarsten<sup>49</sup> aus Guanylsäure ein Osazon darstellen. E. Salkowski<sup>50</sup> identifizierte dieses Osazon als das Osazon einer Pentose. C. Neuberg<sup>51</sup> sprach die in Inosinsäure und Guanylsäure enthaltene Pentose als ein 1 Xylose an, während Hauser und Wenzel<sup>52</sup> zeigen konnten, daß die

Pentose keine Xylose und keine Arabinose ist Erst P A Levene<sup>53</sup> und seine Mitarbeiter konnten die Natur der Pentose als eine bis dahin noch unbekannte Pentose der d Ribose einwandfrei feststellen



Die von Levene<sup>53</sup> und seinen Mitarbeitern erstmals aus der Hefenucleinsäure analytisch gewonnene d Ribose wurde von van Ekenstein und Plankma<sup>54</sup> synthetisch hergestellt Schmelzpunkt  $87^\circ (\alpha)_D = -19.5^\circ$  Bildet mit p Brom phenylhydracin ein Osazon Sm P 180—185°

Bei der sauren Spaltung der pflanzlichen Nucleinsäure wird die Aldehydgruppe der Pentose freieristischen Reaktionen einHydrolysenflüssigkeit der

Über die Kohlenhydratgruppe der tierischen Nucleinsäure weiß man nur daß bei der Hydrolyse mit starker Schwefelsäure Lavulinsäure entsteht Dieser Befund ist von A Kossel<sup>55</sup> erhoben der aus der schwefelsauren Hydrolysenflüssigkeit die Lavulinsäure mit Äther extrahierte Weder Hydrolysen mit

mit Salpetersäure eine zuckersäureähnliche Substanz die er Epizuckersäure nennt erhalten zu haben ist bisher nicht bestätigt

Ich habe bereits erwähnt daß in keiner Hydrolysenflüssigkeit von tierischer Nucleinsäure bisher ausgesprochene Aldehydreaktionen zu erzielen waren Auch die Angaben Feulgen<sup>57</sup> bei der milden sauren Hydrolyse eine Thymnensäure

tenen tierischen Nucleinsäure mit fuchsinschwefliger Säure ist eine zu vieldeutige Reaktion um prinzipiell als Aldehydreaktion angesprochen zu werden Der Umstand daß die Orcinreaktion mit dem Bialschen Reagens bei pflanzlichen und bei tierischen Nucleinsäuren verschieden verläuft sagt zwar daß in beiden Nucleinsäuren verschiedene Kohlenhydratkomplexe vorhanden sind sagt aber über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Komplexes nichts aus Auch die Elementaranalyse der Thymusnucleinsäure gibt bei ihrem hohen Molekulargewicht keinen Anhaltspunkt über das im Molekül enthaltene Kohlenhydrat Zudem ist die Anzahl der C Atome bis heute noch nicht festgelegt da ja die Analysenkorper nicht krystallisiert gewonnen wurden Neuerdings hat Feulgen<sup>57</sup> auf zwei R schon nach kurzer milder zeigt der auf diese Weise spanreaktion und eine R mit fuchsinschwefliger Säure soll nur echten Aldehyden zukommen Es ist aber nicht anzusehen auf welche Weise bei der milden sauren Hydrolyse ein echter

hydratkomplexes nur so viel aussagen daß es mit grober Wahrscheinlichkeit







Chemie der Kernsubstanzen

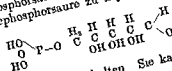
rines wie bereits Levene und La Forge<sup>65</sup> wahrscheinlich machen konnten In einer Reihe sehr interessanter synthetischer Arbeiten in der Pyrimidinreihe konnten Treat B Johnson<sup>66</sup> und seine Mitarbeiter die Ansicht festigen daß die Glucosidbindung in 4 Stellung des Pyrimidinkernes sitzt Die gleichen Autoren konnten zwar Pyrimidinnucleoside synthetisch herstellen jedoch ist die Synthese der in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidinnucleoside bisher nicht gelungen

Nachdem Levene und Jacobs<sup>67</sup> durch die Darstellung der Purin- und Pyrimidin- nucleoside die Verketung des kohlenhydrates in den pentosehaltigen Purinen und Pyrimiden in glucosidartiger Bindung zu zeigen daß in den endständigen  $\text{CH}_2\text{OH}$  Gruppen der Purine und Pyrimidine eine Hydroxylgruppe vorhanden ist gelang es den amerikanischen Forschern endlich auch die Forscher in England zu überzeugen daß die Hydroxylgruppe in der 2-Stellung des Purinkernes sitzt

Nachdem Levene und Jacobs<sup>67</sup> durch die Darstellung der Purin- und Pyrimidinnucleoside die Verkettung des Kohlenhydrates in den pentosehaltigen Nucleinsäuren mit den Purinen und Pyrimidinen in glucosidartiger Bindung erwiesen hatten gelang es den gleichen Forschern<sup>67</sup> zu zeigen daß in den einfachen Nucleinsäuren die Phosphorsäure mit der endständigen CH<sub>2</sub>OH Gruppe des Kohlenhydrates in Esterbindung verkettet ist. Den Forschern gelang es durch milde saure Hydrolyse mit proz. Salzsäure in der Hitze aus der Inosinsaure (Hypoxanthosin Phosphorsäure) das Purin abzuspalten und den verbleibenden Rest als Ribosephosphorsäure zu kristallisieren d Ribosephosphorsäure C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>8</sub>P

$\begin{array}{c} \text{HO} \\ | \\ \text{O} - \text{P} - \text{O} \\ | \\ \text{HO} \end{array}$

halten Sie kann weiter zur Phosphor-Nucleinsäure



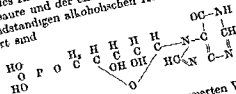
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \quad \text{C} \quad \text{H} \quad \text{C} \quad \text{H} \quad \text{C} \quad \text{O} \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \\ \text{HO} - \text{P} - \text{O} \\ | \\ \text{HO} \end{array}$$

wurde als kristallisiertes Bariumsalz  
d Ribosäure oxidiert werden

Ein Kohlenhydrat Phosphorsäure Komplex aus tierischen  
isolieren ist bisher ebensowenig gelungen wie die Darstellung von Neuberg  
Puringlucosiden der tierischen Nucleinsäure

Die Inosinsäure wurde von Liebig<sup>68</sup> bereits im Jahre 1847 aus Fleisch  
extrakt gewonnen von Haies<sup>69</sup> und später die Untersuchungen von Neuberg  
und Brahm<sup>70</sup> zeigten daß die Inosinsäure aus Hypoxanthin einer Pentose und  
Phosphorsäure zusammengesetzt ist Die bereits erwähnten Arbeiten von Levene  
und W A Jacobs<sup>71</sup> führten zur Darstellung des Puringlucoseids Inosin (Hy-  
potanthesin) und des Ribose Phosphorsäure Esters Damit war der molekulare  
Aufbau der Inosinsäure und der einfachen Nucleinsäure geklärt als Puringluco-  
side die an der endständigen alkoholischen Kohlenhydratgruppe mit der Phos-  
phorsäure verestert sind

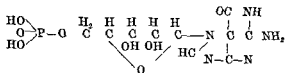
$\begin{array}{c} \text{OC-NH} \\ | \\ \text{C} - \text{N} - \text{C} \quad \text{CH}_3 \\ / \quad \backslash \\ \text{HC} \quad \text{C} - \text{N} \\ | \quad | \quad | \\ \text{HO} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$



Derartige Komplexe sind einzigartig in der organisierten Welt nur in den Kernsubstanzen vorgebildet. Sie haben saure Eigenschaften und vermögen mit basischen Komplexen wie sie im Eiweißmolekül enthalten sind Verbindungen einzugehen. Die Inosinsäure wurde bisher nur aus Muskelfleisch gewonnen, das beste Ausgangsmaterial für ihre Darstellung ist Fleischextrakt. Nach neueren Untersuchungen von Embden<sup>11</sup> ist die Mattersubstanz der Inosinsäure im Muskelfleisch Adenosinphosphorsäure. Embden konnte diese Muskelfleisch Adenylsäure (Adenosinphosphorsäure) Embden isolieren. Die von Saure als krystallisiertes Brennsäure aus dem Muskelfleisch unterscheidet Embden aus dem Muskel dargestellte Adenosinphosphorsäure durch die Stelle an welcher die Phosphorsäure mit dem Kohlenhydrat verestert ist.

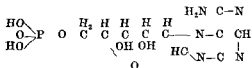
(Embsden und Schmidt<sup>70b</sup>) H Jackson<sup>71</sup> glaubt Adenylsäure auch im menschlichen Blut gefunden zu haben

Guanylsäure  $C_{10}H_{14}O_8N_5P$  (Guanosinphosphorsäure)



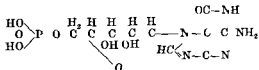
Die Guanylsäure kommt neben einer echten Nucleinsäure (Polynucleotid) im Pankreas vor. Sie wurde von Hammarsten<sup>49</sup> und Bang<sup>72</sup> isoliert und soll auch in Leber<sup>73</sup> und Milz<sup>74</sup> enthalten sein. Die Guanylsäure ist sicherlich kein abgespaltenes Nucleotid eines echten Polynucleotids, da in der Thymusnucleinsäure pentosehaltige Komplexe nicht vorgebildet sind. Sie figuriert als selbständige einfache Nucleinsäure im Pankreas. Das Vorkommen in anderen Organen scheint mir als nicht sichergestellt. Die Ansicht Feulgen's<sup>75</sup> daß im Pankreas ein Guanylnucleinsäurekomplex d. h. eine feste Verbindung der pentosehaltigen Guanylsäure mit einem echten Polynucleotid vorliege, erscheint nicht sicher erwiesen. Die Guanylsäure bildet, wie Feulgen zeigte, 3 Reihen von Natriumsalzen: ein primäres saures, ein sekundäres neutrales und ein tertiäres guanylsaures Natrium, bei dem 1 Na-Atom im Guanin sitzen soll. Von diesen Salzen ist nur das tertiäre Salz krystallisiert. Feulgen hat eine Darstellungsmethode der Guanylsäure angegeben, bei der in neutraler Reaktion das sekundäre guanylsaure Natrium durch Natriumacetat fällbar ist und so von dem echten Polynucleotid getrennt wird. Das sekundäre Salz wird durch Lösen in Natronlauge in das krystallisierte tertiäre Salz übergeführt. Berkeley<sup>76</sup> fand Guanylsäure im Pankreas von Hundsfischen. Stanley Benedict<sup>77</sup> hat angegeben, daß im Ochsenblut und zwar in den roten Blutkörperchen ein Harnsäurenucleotid vorhanden sei. Sollte sich dieser Befund als richtig erweisen, so dürfte die Vorstufe dieses Harnsäurenucleotids nicht in dem Polynucleotidmolekül der tierischen Nucleinsäure zu suchen sein; es dürften vielmehr das im Pankreas präformierte Mononucleotid, die Guanylsäure oder das im Muskel präformierte Mononucleotid, die Adenylsäure, die Substanzen sein, aus denen durch Desaminierung und Oxydation eine Harnsäure, Pentose, Phosphorsäure hervorgehen konnte.

Die Adenosinphosphorsäure (Adenylsäure  $C_{10}H_{14}O_7N_5P$ )



Die Adenosinphosphorsäure wurde von Thannhauser und Dorfmueller<sup>78</sup> sowie von W. Jones und Kennedy<sup>79</sup> erstmals krystallisiert erhalten. Sie gibt ein sehr schönes Brucinsalz. Die freie Säure krystallisiert in Nadeln. Sm. P. 193<sup>5</sup>.

Guanosinphosphorsäure (Guanylsäure  $C_{10}H_{14}O_8N_5P$ )



Die in der Hefe  
nu leinsäure  
präformierten  
einfachen pen-  
toshaltigen  
Nucleinsäuren

Chemie der Kernsubstanzen

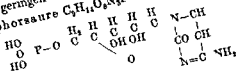
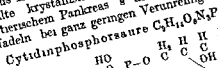
Chemie der Kernsubstanzen

Die aus Hefenucleinsäure von Levene<sup>60</sup> und auch von Jones und Abt<sup>61</sup> her gestellte kristallisierte Guanylsäure ist identisch mit der Guanylsäure aus tierischem Pankreas; diese Freie Guanosphosphorsäure krystallisiert in Nadeln bei ganz geringen Verunreinigungen ist sie gelatines Sm P 180°

Cytidinphosphorsäure  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_8\text{N}_3\text{P}$

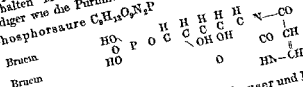
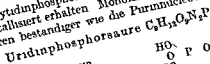
$\begin{array}{ccccccc} \text{HO} & \text{P}-\text{O} & \text{C} & \text{H} & \text{C} & \text{H} & \text{H} \\ & & | & | & | & | & | \\ & & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{N}-\text{CH} \\ | \\ \text{CO CH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$



Die Cytidinphosphorsäure wurde erstmals von Thannhauser und Dorfmueller<sup>78</sup> kristallisiert erhalten. Monokline Kristalle. Die Pyrimidinnucleotide sind gegen sauren bestandiger wie die Purinnucleotide, darauf beruht ihre Darstellung.

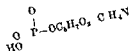
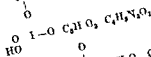
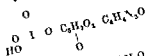
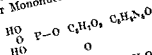
Uridinphosphorsäure  $C_9H_{13}O_7N_2P$



Die Urindphosphorsäure wurde erstmals von Thannhauser und Dorfmueller<sup>82</sup>  
als Brucinsalz dann von Levene<sup>83</sup> als freie Säure kristallisiert erhalten. Das  
Brucinsalz der Urihphosphorsäure ist das schwer löslichste der ganzen Reihe,  
deshalb ist es am leichtesten isolierbar.  
Adams und Read<sup>84</sup> haben ein Adenin-Uracil-Dinucleotid und ein Uridylat-  
salz aus dieser Dinucleotide Gemische von einfachen Nucleosiden und  
Nucleotiden beschrieben. Thannhauser behauptet (Leve-

Die Hefenucleinsäure<sup>88</sup> hängen die einzelnen Mononucleotidkomponenten vier einfachen (zwei) Purin und (zwei) Pyrimidinnucleotiden Das gleiche wurde von dem von Thannhäuser behauptet (Levene<sup>89</sup> Feulgen) F<sub>3</sub> gelang aber weder Levene<sup>89</sup> noch Feulgen<sup>88</sup> die der Triphosphonucleinsäure entsprechenden Mengen von Mononucleotiden durch isoherten Trinucleotid der Triphosphonucleinsäure zu erhalten

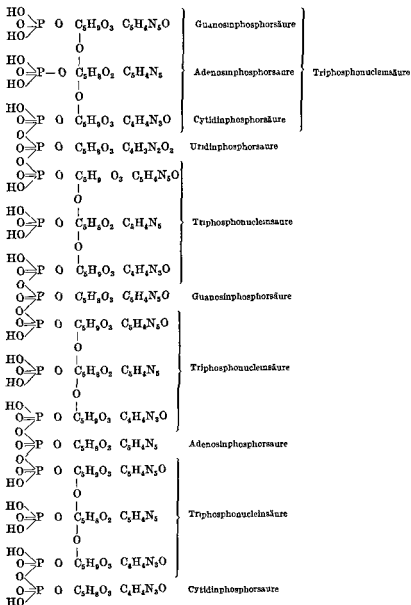
Die Hefenucleinsäure ist ein Tetranucleotid und 163 beschrieben. Nach Levene<sup>28</sup> hängen die einzelnen Mononucleotide komplexer zweier Mononucleotide verankert ist

$$\text{HO} - \text{P} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_6$$


Höher molekula  
lare Spätsäure  
der Hefenacien  
säure Di und  
Tri nactot de

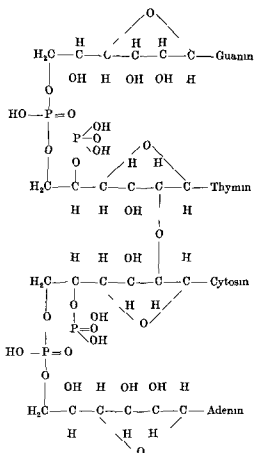
Über den Aufbau  
der pflanzlichen  
Nucleinsäuren  
(Desoxyribose-  
säure)

Thannhauser nimmt eine Formel an für das Gesamtmolekül, in der auf je ein Molekül Triphosphonucleinsäure ein Molekül Mononucleotid vorhanden ist. Während in der Triphosphorsäure die 3 Mononucleotide durch Sauerstoffbrücken der Kohlenhydrate verknüpft sind, sind die Mononucleotide nur durch Phosphorsäureanhydridbindungen im großen Molekül mit den Trinucleotidkomplexen verkettet. Diese Formel drückt die experimentelle Tatsache aus, daß bei milder ammoniakalischer Hydrolyse sowohl die 4 Mononucleotide als auch ein Trinucleotidkomplex entstehen. Es muß aber zugegeben werden, daß die Triphosphonucleinsäure, solange sie nicht kristallisiert erhalten wird, als chemisches Individuum nicht sicher erwiesen ist.





tierischen Nucleinsäure ein anderer ist als bei der pflanzlichen Nucleinsäure. Zudem ist man über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Kohlenhydratkomplexes noch vollständig im unklaren. Wenn Levene<sup>81</sup> im Jahre 1912 die folgende Formel für die Thymusnucleinsäure aufstellte



so erscheint sie heute aus den eben besprochenen Gründen ebenso hypothetisch wie damals. Besonders die Formulierung des Zuckerkomplexes ist durchaus unbewiesen. In neuerer Zeit geben Levene und London<sup>82a</sup> an, ein Guanin nucleosid aus der Thymusnucleinsäure isoliert zu haben, dessen reduzierende Substanz eine Anhydro- oder Desoxyhexose sein soll. In einer zweiten Mitteilung glauben Levene und London<sup>82b</sup> die reduzierende Substanz als Desoxypentose isoliert und identifiziert zu haben. Eine Bestätigung dieser Befunde steht aus. Sicherlich ist das Kohlenhydrat keine einfache Hexose wie es die obenstehende Formel vermuten ließe. Auch die von Feulgen gegebene Formulierung nimmt im Molekül der tierischen Nucleinsäure 4 Kohlenhydratkomplexe an:

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Guanin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Cytosin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Thymin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Adenin

Nach den neueren Arbeiten von Thannhauser und Bianco<sup>12</sup> scheint es fraglich, ob die Purine im Molekul der Thymusnucleinsäuren überhaupt in Nucleotidbindung verankert sind. Die Purine und entsprechende Mengen von Phosphorsäure werden aus dem Molekul der tierischen Nucleinsäuren durch hydrolytische

und der Phosphorsäure in nucleotidartiger Bindung verkettet sein. Es ist aber bisher noch unklar, in welcher Weise die Purine an diesem stabileren Molekulteil

Methoden zur vollständigen Abspaltung des Eiweißes Pankreatinlösung benutzt. Früher machte man nach dem Vorschlag von Neumann eine Unterscheidung zwischen a- und b-Nucleinsäure, die beiden Thymusnucleinsäuren sollten polymer sein.

Allgemeines  
über die tierische  
Nucleinsäure

wenig wahrscheinlich, daß die beiden Formen polymer sind, es dürfte vielmehr dem chemischen Eingriff entsprechen, wenn man annimmt, daß durch den hydrolytischen Vorgang ein größeres Molekul in ein kleineres verwandelt wird, was sehr leicht durch Einführung von Wasser in die Phosphorsäureanhydrid-

an. Die Aufstellung einer derartigen Formel ist bislang bei dem amorphen Zustand des Analysenpräparates nicht als endgültig anzusehen. Die nach obiger Darstellung erhaltenen Präparate der Thymusnucleinsäure sind zwar als Ausgangsmaterial für die Konstitutionsforschung und für Stoffwechselversuche als leidlich

nucleotide, Guanyl  
und zwar die erste



ismus ist bisher nicht genügend  
daß der Phosphorsaurerest der  
verkettet ist Diese Auffassung

entbehrt bisher der Begründung Man dürfte nach meiner Ansicht der Bedeutung  
der Nucleinsäuren im Organismus viel eher gerecht werden, wenn man sie in  
Analogie setzt zur Funktion der Kohlenhydratphosphorsäuren Kohlenhydrat  
phosphorsäuren sind überall da vorhanden, wo große energetische Leistungen  
durch chemische Umsetzungen vollbracht werden Bei derartigen chemischen  
Reaktionen ist durch die Umsetzungsprodukte, die sich in ihrer Acidität und  
Alkalinität unterscheiden, ein außerordentlicher Wechsel der aktuellen Reaktion  
des Umsetzungsmediums bedingt Der Organismus verfügt über Puffersubstanzen,  
die eine momentane Veränderung der Reaktion an dem Ort der Umsetzung aus  
gleichen können Nachst dem Natriumcarbonat und den Salzen der einfachen  
Phosphorsäure sind die Kohlenhydratphosphorsäuren die wichtigsten Puffer-  
substanzen,  
so eingestellt  
Einstellung  
als die wir

eines schwach basischen Anteils in einen schwach sauren Anteil ganz außer  
ordentlich fein reguliert werden, wodurch die Konstanz des Optimums der  
Reaktionsbedingungen an dem Ort der Umsetzungen gewahrt werden dürfte  
Im Zellkern dürften die Stoffwechselvorgänge so außerordentlich vielseitig sein,  
daß es besonders zu Pufferkapazität ist, um die Konstanz des Mediums aufrecht  
durch die Nucleinsäuren des  
der Nucleinsäuren und ihres  
klaren können Inwieweit den  
Purinen noch eine rein stoffliche Bedeutung zukommt, läßt sich heute noch nicht  
ermessen

## B. Physiologie des Nucleinstoffwechsels.

Bei der Betrachtung der Veränderungen der Nucleine, im besonderen der  
Nucleinsäuren im Stoffwechsel, wollen wir nach drei Gesichtspunkten vorgehen

A Welche Veränderungen erleiden die mit der Nahrung zugeführten  
Nucleinsubstanzen im Darm und im intermediären Stoffwechsel?

B Welche Veränderungen erleiden die durch Zellmauserung endogen ent-  
stehenden Nucleine im intermediären Stoffwechsel?

C Aus welchen Bestandteilen ergänzt der Organismus seinen Bedarf an  
Nucleinsäuren und inwieweit ist er zu deren Synthese befähigt?

Im Magen werden aus dem Nuclein Nucleoside und Nucleotid-Blomplexes  
aus

des Darmsaftes in lösliche Natriumsalze verwandelt Indubios und  
Dorfmüller<sup>26</sup> konnten zeigen, daß aus der Hefenucleinsäure durch Verdauung  
mit menschlichem Duodenalsaft einfache Nucleinsäuren (Nucleotide) und noch

ein größerer Komplex, den die Triphosphonucleinsäure nannten (Trinucleotid S 163), entstehen. Sollte sich durch weitere Untersuchungen entgegen meiner Auffassung erweisen, daß die Triphosphonucleinsäure kein einheitliches Individuum, sondern ein Gemisch von einfachen Nucleinsäuren ist, so ist doch durch unseren Verdauungsversuch mit menschlichem Darmsaft gezeigt, daß die Aufspaltung des pflanzlichen Polynucleotidmolekuls im Darm keine durchgreifende ist. Es entstehen demnach aus den pflanzlichen Nucleinsäuren im Darmsaft keine freien Purine, sondern nur lösliche einfache Nucleotidkomplexe. Die leichte Wasserlöslichkeit der so entstandenen einfachen Nucleinsäuren macht es sehr wahrscheinlich, daß sie als solche resorbiert werden. Von besonderer Wichtigkeit ist der von W. Jones geführte Nachweis eines thermostabilen Fermentes im tierischen Pankreas, welches die pflanzliche Nucleinsäure spaltet. Versuche von W. Deutsch an meiner Klinik konnten die Angaben von

von thymusnucleinsaurem Natrium im Heumsaft Guanosin nachgewiesen zu haben. Mit Sicherheit kann man sagen, daß dieses Guanosin nicht aus dem thymusnucleinsaurem Natrium stammt, da im tierischen Polynucleotid kein Pentosid enthalten ist. Inwieweit dieser Befund überhaupt stichhaltig ist, erscheint nach der angewandten Methode zweifelhaft.

Die alte Beobachtung, daß die nahezu unlösliche  $\alpha$  Form der Thymusnucleinsäure durch den Pankreassaft (Araki<sup>28</sup>, Abderhalden und Schittenhelm<sup>29</sup>) in eine leicht lösliche  $\beta$  Form übergeführt wird, dürfte nicht nur in einer physikalischen Zustandsänderung des Polynucleotidkomplexes seine Ursache haben, sondern vielmehr in der durch unsere Versuche erwiesenen Aufspaltung des Polynucleotidkomplexes in einfache Nucleinsäuren hervorgerufen sein. Inwieweit diese Aufspaltung des großen Nucleinsäuremolekuls in einfache Nucleinsäuren durch Trypsin oder Erepsin oder lediglich durch die Alkalität des Dünndarmsaftes oder durch ein spezifisches Ferment (Nucleotidacidase, Nucleinase) bewirkt wird, steht noch zur Diskussion. Die Methodik von Waldschmidt-Leitz<sup>100</sup>, reine Fermentlösungen herzustellen, konnte diese Fragestellung einer Lösung zuführen. Ein Ferment, das das Nucleotidmolekül in seine Bausteine Purin, Kohlenhydrat, Phosphorsäure zerlegt (Nuclease), kommt in größerer Menge in den oberen Darmabschnitten nicht vor, in den unteren

zukommen sein.

Durch den Nachweis von Nucleotiden im Blute und Eiterserum des Menschen (Thaanhauser und Czornitzer<sup>102</sup>) sind die im vorstehenden Kapitel besprochenen Ergebnisse der Verdauungsversuche von pflanzlichen und tierischen Polynucleotiden, die eine Aufspaltung zu einfachen Nucleotiden zeigten und deren Resorption wahrscheinlich machten, wesentlich gefestigt worden. Neuerdings glaubt Henry Jackson<sup>103</sup> ein Adeninnucleotid aus dem menschlichen Blut isoliert zu haben. Über das weitere Schicksal der resorbierten einfachen Nucleotide sind wenig Angaben vorhanden. Es bestehen zwei Möglichkeiten

Abbau der  
resorbierten  
Nucleotide im  
intermediären  
Stoffwechsel

Die eine Möglichkeit wäre, daß das einfache Nucleotidmolekül zunächst ungespalten bleibt und die in ihm praformierten Purine und Pyrimidine bei intakter Purinzuckerbindung desaminiert werden, so daß schließlich ein Harnsäure nucleotid (Dohrn<sup>103</sup>) entstünde, das in Harnsäure, Zucker und Phosphorsäure zerfiel. Nach der anderen Möglichkeit wurde das resorbierte einfache Nucleotidmolekül durch ein nucleolytisches Ferment in seine Bausteine Aminopurine und pyrimidine, Zucker, Phosphorsäure zerfallen. Die erstere Annahme ist zunächst sehr bestechend, zumal Injektionsversuche von Nucleosiden Adenosin und Guanosin (Thannhauser und Bommers<sup>104</sup>, Severin<sup>105</sup>) ergaben, daß bei parenteraler Zufuhr dieser Substanzen 60—100% als Harnsäure zur Ausscheidung kommen, während bei der Verfütterung der entsprechenden reinen Aminopurine, Guanin und Adenin, eine derartige Mehrausscheidung von Harnsäure nicht beobachtet wird. Das Adenin soll sogar nach Minkowski nicht ganz ungiftig sein und nach Jones<sup>106</sup> durch menschliche Organextrakte nicht verändert werden. Es lag die Annahme nahe, daß die Desaminierung und die Oxydation der Purine im intermediären Stoffwechsel sich bei intakter Nucleosidbindung vollziehe, und daß die Purinzuckerbindung erst infolge der Unbeständigkeit der Oxypuringlucoside auseinanderfalle. Von dieser Vorstellung ausgehend versuchten Thannhauser und Ottenstein<sup>107</sup> Guanosin und Adenosin mit Leberextrakt zu desaminieren und zu oxydieren, um auf diesem Wege die vermuteten Oxypuringlucoside zu erhalten. Bei dieser Versuchsanordnung ließen sich aber keine Oxypuringlucoside nachweisen, sondern nach kürzester Zeit wurden im Verdauungsgemisch Xanthin und Harnsäure festgestellt, und zwar noch zu einer Zeit (15 Minuten unter Luftzutritt), wo unverändertes Guanosin und Adenosin in der Organflüssigkeit vorhanden waren. Ein als Zwischenprodukt aufgetretenes Oxypuringlucosid wäre bei dieser Versuchsanordnung in Erscheinung getreten. Da auch Adenin und Guanin in diesen Versuchen nicht festgestellt werden konnten, muß die Desaminierung und Lösung der Purinzuckerbindung gleichzeitig erfolgen, vielleicht ist das Auseinanderfallen der Purinzuckerbindung eine Folge der Desaminierung. Jedenfalls bleibt ein Oxypuringlucosid im intermediären Stoffwechsel, soweit man Organversuche auf den intermediären Stoffwechsel übertragen darf, nicht bestehen. Nach diesen Versuchen erscheint es wahrscheinlich, daß die resorbierten Nucleotidkomplexe bei intakter Purinzuckerbindung wohl desaminiert, aber nicht oxydiert werden. Mit der Desaminierung fällt der Nucleosidkomplex auseinander und es entstehen Xanthin und Harnsäure. In gleichem Sinne sprechen ältere Versuche von Levene und Medigreceanu<sup>108</sup>, die Darmsaft von Hunden, Pankreasssekret und Preßsaft der verschiedensten Organe auf Guanylsäure und Polynucleotide (Hefe- und Thymusnucleinsäure) einwirken ließen. Als Kriterium der Aufspaltung benutzten diese Autoren die Änderung der optischen Aktivität der gelösten Substanzen. Von chemischen Kriterien kamen nur der qualitative Nachweis von freier Phosphorsäure und Zucker in Anwendung. Obgleich man ohne eigentlichen Nachweis der beim Fermentversuch entstehenden Substanzen auf die Art des fermentativen Vorganges nicht schließen kann, glaubt Levene drei verschiedene Fermente für den Abbau der Polynucleotidkomplexe durch diese Versuche festgestellt zu haben.

a) Nucleinase. Dieses Ferment soll die Polynucleotide in einfache Nucleotide aufspalten. Das Ferment kommt in allen Organen und im Pankreassaft vor, im Magensaft ist es nicht vorhanden (s. auch die Versuche mit menschlichem Darmsaft,

b) N  
säure ab,

komplexes und laßt Nucleoside entstehen. Es soll im Preßsaft aller Organe und im Darmsaft, merkwürdigerweise aber nicht im Pankreassekret vorkommen. Mit neueren Fermentmethoden wurde dieses Phosphorsäure abspaltende Ferment von Deutsch<sup>108a</sup> in besonderer Reinheit dargestellt und die optimalen Be-

zur Folge. Dieser verschiedene Erfolg der Fermentwirkung auf das tierische und pflanzliche Polynucleotid dürfte in dem verschiedenen strukturellen Aufbau beider Nucleotide seine Ursache haben. Die Nucleotidase wirkt sowohl auf Poly- wie auf Mononucleotide ein.

c) Nucleosidase. Dieses Ferment spaltet die Nucleoside in Zucker und Purine. Es ist in den Preßsäften der meisten Organe gegenwärtig, findet sich aber nicht in den physiologischen Sekreten des Magendarmkanals. Besonders bemerkenswert ist das Fehlen dieses Fermentes im Darmsaft. Levene und La Forge<sup>84</sup> konnten feststellen, daß die Pyrimidinnucleoside gegen dieses Ferment analog ihrer Resistenz gegen Säuren bestandiger sind als Purinnucleoside. In neueren Arbeiten hat Levene<sup>84</sup> die Nucleosidase nach neueren Methoden gereinigt und isoliert. Mit dem gereinigten Präparat findet Levene, daß die Adenosinase nur auf Purinnucleoside wirkt, nicht aber auf tierische Nucleinsäure.

tierische Nucleinsäure zutrifft, erscheint fraglich (Thannhauser und Blanco<sup>86</sup>). Über den weiteren Ablauf im intermediären Stoffwechsel sind wir nur auf Experimente, die mit kristallisierten Derivaten der pflanzlichen Nucleinsäure, dem Adenosin und dem Guanotin angestellt wurden, angewiesen. Man hat sich angewöhnt, die an pflanzlichen Nucleinsäuren und Nucleosiden gewonnenen Resultate auf die tierische Nucleinsäure auszuwerten, wahrscheinlich zu Un-

Darmkanal nur einfache wasserlösliche Nucleotide durch Aufspaltung der Phosphorsäureanhydridbindungen entstehen (Nucleinase, Nucleotidacidase). Die resorbierten Nucleotide werden bei intakter Purinzuckerbindung desaminiert. Die Desaminierung kann im Nucleotidkomplex sich vollziehen oder an den Nucleosiden nach deren Spaltung.

werden.

Benedict<sup>109</sup> glaubt im Rinderblute, Bornstein und Griesbach<sup>110</sup> auch im Menschenblute gebundene Harnsäure, d. h. einen Harnsäurenucleotid oder -nucleosidkomplex nachgewiesen zu haben. Eine Bestätigung dieses Befundes steht aus und scheint auch nach den obigen Darlegungen sehr unwahrscheinlich.

zu sein, da mit der Desaminierung die Nucleosidkomplexe als Oxypuringlucoside sehr unbeständig sind (Emil Fischer) und in Xanthin bzw. Harnsäure und Kohlenhydrat zerfallen

Dieser Reaktionsablauf nimmt die intermediäre Entstehung von Nucleosiden an. Hierfür ist bisher noch kein experimenteller Beweis erbracht worden. Es wurde lediglich gezeigt, daß Organbrei vom Menschen Adenosin desaminieren kann (Thannhauser und Ottenstein<sup>107</sup>, Jones und Winternitz<sup>111</sup>), während Adenin (Jones<sup>112</sup>) nicht desaminiert wird. Man nimmt deshalb, mit Recht oder mit Unrecht, möge dahingestellt sein, an, daß die Aminopuringlucoside die

sehen, daß mit der Nahrung zugeführte und auch intermediär entstehende Aminopurine desaminiert und zu Harnsäure oxydiert werden können. Guanin, Adenin wurden verfüttert (Minkowski<sup>113</sup>, Krüger und Schmid<sup>35</sup>, Brugsch und Schittenhelm<sup>114</sup>) und erzeugten eine Harnsäurevermehrung, auch parenteral zugeführt konnten neuerdings Schittenhelm und Harpuder<sup>115</sup> mit Aminopurinen beträchtliche Harnsäuremehrausscheidung erzielen. Diese Versuche gehen zwar von unphysiologischen Bedingungen aus, da, wie wir gesehen haben, die Nahrungs-nucleine nicht als freie Purine, sondern als gebundene Purine zur Resorption gelangen. Aus diesen Versuchen ist aber doch abzuleiten, daß auch freie Aminopurine, falls sie irgendwo im intermediären Stoffwechsel entstehen, zur Harnsäure o Hypoxanthin und Adenin, finden (Krüger Salomo).

daß der Abbau über die Aminonucleoside der gelaufene Weg des intermediären Stoffwechsels ist, daß aber auch der andere Weg über die freien Aminopurine gangbar ist. Schittenhelm<sup>114</sup> fand in allen Organen des Menschen und des Tieres purindesaminierende Fermente (Purindesamidase, Guanase, Adenase). Jones<sup>106</sup> konnte eine Adenase in menschlichen Organen nicht feststellen. Der Desaminierungsprozeß kann nur bei Luftabschluß augenfällig gemacht werden,

Es ist gezeigt, daß sowohl bei dem als auch über die freien Amino-

können. Durch eine Oxydase, Xanthin in Harnsäure verwandelt. Ob beide Umsetzungen durch ein und das selbe oxydierende Ferment bewirkt werden oder ob es sich hier wie bei den desaminierenden Fermenten um verschiedene Fermente handelt, ist noch nicht erwiesen. Gerade bei diesen desaminierenden und oxydierenden Fermenten scheinen Untersuchungen nach der Methodik von Waldschmidt-Letz<sup>108</sup> mit reinen Fermentlösungen sehr aussichtsreich zu sein. Es könnte sehr wohl die Möglichkeit bestehen, daß das gleiche Ferment bei verschiedenem  $pH$  verschieden wirkt.

Über die Verteilung der Guanase, Adenase und Xanthinoxidase in den verschiedenen Organen des Menschen und der verschiedenen Tiere findet sich eine übersichtliche Zusammenstellung von Schittenhelm und Harpuder im Handbuch der Biochemie Bd VIII, S. 590. Bis zur Bildung der Harnsäure scheint der Abbau der Purine im menschlichen und tierischen Organismus gleichartig zu verlaufen. Während im menschlichen Organismus ein Abbau der

Harnsaure nicht mehr möglich ist, vermögen fast alle anderen Tiere die Harnsaure durch ein uricolytisches Ferment (Uricase, Uricooxydase) weiter zu oxydieren

Endprodukt“ des Purinstoffwechsels beim Menschen ist, sei doch die große Reihe von Untersuchungen angeführt, die diese Frage zu klären versuchten Stockvis<sup>118</sup> Wiener<sup>119</sup>, Schittenhelm<sup>120</sup>, Jones<sup>121</sup> und Wiechow ski<sup>117</sup> haben durch Fermentversuche in Organextrakten bei allen Tieren mit Ausnahme des Menschen ein harnsaureabbauendes Ferment nachgewiesen

Jones Schittenhelm) noch durch Fütterungsversuche von Purinen und Harnsaure (Krüger Schmid<sup>125</sup> Brugsch Schittenhelm<sup>123</sup>) konnte ein uricolytisches Ferment festgestellt werden. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche, in denen harnsaures Natrium parenteral durch Injektion zugeführt wurde (Soetbeer<sup>124</sup>, Wiechowski<sup>117</sup>, Umber<sup>123</sup>, Dohrn<sup>103</sup>, Thannhauser und Weinschenk<sup>126</sup>). Die Untersucher fanden 70–100% der injizierten Harnsaure im Urin wieder. Der Einwand gegen diese Injektionsversuche, daß einmal gebildete Harnsaure vom Menschen nicht mehr zerstört werde, daß aber die Harnsaure in statu nascendi gleich weiter oxydiert werden könne, konnten Thannhauser und Bommes<sup>104</sup> durch Injektionsversuche mit den Amino puringlucosiden Adenosin und Guanosin widerlegen. Diese Untersucher ferner Severin<sup>105</sup> Gudzent<sup>127</sup> Thannhauser und Schaber<sup>128</sup>, fanden 70–100 und mehr Prozent der injizierten Nucleoside als Harnsaure im Urin wieder. Die Hauptstütze der Ansicht, daß beim Menschen ein uricolytisches Ferment existiere, waren Stoffwechselversuche mit Briesmahlzeit, Nucleinsäuren und Purinen, bei denen nur ein Bruchteil (bei der Briesmahlzeit ca. ein Drittel der vor gebildeten Purine) als Harnsaure wiedergefunden werden konnte. hingegen aber

stellt wurde. Dieser von Brugsch und nach Brugsch Dieser bemerkens enteraler und par selbst konnte von

Thannhauser und Dorf Müller<sup>129</sup> dahin aufgeklärt werden, daß im intermediären Stoffwechsel eine Aufspaltung des Purinringes beim Menschen nicht erfolgt, daß aber die Bakterienflora im menschlichen Darm in weitgehendem

darauf önnen ra der unter

Ammoniakbildung verläuft. Somit sind alle Bilanzversuche, welche durch Fütterung von Harnsaurebildnern auf den intermediären Purinstoffwechsel und auf eine intermediäre Uricolyse schließen wollen, nicht beweisend. Derartige Versuche gehen von der falschen Voraussetzung aus, daß alle Purine, soweit sie nicht resorbiert werden, im Kot unverändert zur Ausscheidung gelangen. In der Tat werden aber ziemlich erhebliche Mengen von Purinen durch die

Darmbakterien aufgespalten. Es ist nicht verwunderlich, daß die hierbei entstehenden Ammoniumsalze als Harnstoff im Urin bei Stoffwechselversuchen in Erscheinung treten, so daß die bakterielle Uricolyse im Darm eine intermediäre Uricolyse vortauscht. Resumierend wollen wir festhalten, daß im intermediären Stoffwechsel des Menschen eine Uricolyse nicht stattfindet, eine Tatsache die überraschend ist, da in der aufsteigenden Tierreihe der Wirbeltiere der Mensch eine Ausnahme macht. Stoffwechselversuche mit Harnsaurebildnern sind deshalb nur mit äußerster Vorsicht vom Tier auf den Menschen auszuwerten, lediglich die Menschenaffen waren zu vergleichenden Versuchen heranzuziehen, da auch ihnen die Fähigkeit zur intermediären Uricolyse fehlt. Eine gewisse Rasse dalmatinischer Hunde soll ähnlich dem Menschen auch die Fähigkeit der intermediären Uricolyse zum größten Teil eingebüßt haben. An dieser Auffassung der Sonderstellung des Menschen

Tatsache

(einige De

chowski<sup>1</sup> selbst und auch Schittenhelm halten es für wahrscheinlich, daß

8

genetisch alteren Uricolyse bestehen. Diese Fähigkeit dürfte aber so gering sein, daß sie praktisch nicht in Erscheinung tritt. Die Harnsäure ist als das Endprodukt des intermediären Purinstoffwechsels des Menschen anzusehen.

Über das Schicksal der Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel wissen wir sehr wenig.

Cytosin (

auch bei

bindung als auch bei den freien Pyrimidinen vor sich gehen kann. Die Bierhefe desammiert Cytosin (Hahn und Lintzel<sup>132</sup>) kann aber Pyrimidine nicht aufspalten. Der Mensch dürfte aber die Fähigkeit, Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel aufzuspalten, in weitgehendem Maße besitzen, da niemals Pyrimidine im Harn gefunden werden, auch bei Verfütterung von Pyrimidinen sind nennenswerte Mengen im Urin nicht aufgetreten.

Die übrigen Bestandteile der Nucleinsäure, insonderheit der Zucker, werden vollständig abgebaut. Die in der pflanzlichen Nucleinsäure enthaltene Pentose (d Ribose) wird verbrannt, über den Zusammenhang der Pentose mit der in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorgebildeten Pentose s. S. 378. Über den Abbau des im tierischen Nucleinsäuremolekül enthaltenen Zuckerkomplexes kann man nichts aussagen, da die Natur dieses Komplexes noch nicht feststeht. Sollte es sich herausstellen, daß dieser Komplex wie vermutet eine Hexose ist, so vollzieht sich seine Aufspaltung in den gegebenen Bahnen des Zuckerstoffwechsels.

Die grundlegenden Versuche von Horbaczewski<sup>133</sup> zeigten, daß bei Digestion von frischen Organextrakten unter Luftzutritt Harnsäure entsteht, auf 1 g Milzpulpa konnte er ca. 25 mg Harnsäure erhalten. Damit war der Beweis erbracht, daß auch endogen zerfallende Nucleinsubstanzen zur Harnsäure abgebaut werden. Horbaczewski ging sogar so weit, daß er die Harnsäurevermehrung im Urin, die auf Zufuhr von nucleinhaltiger Nahrung stattfand, auf einen Zerfall von Leukocyten, die durch eine konsekutive Verdauungsleukocytose erzeugt sein sollten, zurückführte und als endogen entstandene Harnsäurevermehrung ansah. Obgleich diese Deutung sich als unrichtig erwies, blieb das klassische Experiment von Horbaczewski für den Purinstoffwechsel grundlegend. Spitzer<sup>134</sup> und Wiener<sup>135</sup> erweiterten diese Befunde durch

Abbau der  
endogen ent-  
stehenden  
Nucleinsäure

den Nachweis, daß bei der Digestion der verschiedensten Organextrakte unter Luftdurchleitung Harnsäure entsteht. Fr. Müller<sup>125</sup> und seine Schüler Simon<sup>126</sup> und Böhm konnten erweisen, daß bei der Autolyse pneumonischer Lungen besonders große Mengen von Purinen entstehen.

Man unterscheidet seit Burian und Schur<sup>127</sup> eine exogene und endogene Harnsäurequote im Urin. Damit ist gesagt, daß die Gesamtheit der harnsaure bildenden Prozesse, d. h. der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus in eine

von der Nahrung zugeführten Nucleine und der im Körper

nach den gleichen Gesetzen

zugeführten

zum größten

mit großer

werden un-

oder auch

ist berechnet

ist die

gleicher

minim.

die Vorstufen der

nach 30 Tagen

bestimmten den endogenen Purin Stickstoff (Harnsäure + Purinbasen) bei purin

Er beträgt pro Tag im Mittel 0,1—0,2 g

= 0,260 g Harnsäure und

Purine in der Milch vorhanden sind, wurde von den Autoren

bestimmt) 26—28,5 mg Stickstoff, d. h. 865,8—949,05 mg Harnsäure

Dem endogenen Harnsäurewert im Urin entspricht ein bestimmter Harnsäuregehalt des Blutes. Nach drei Tagen purinfreier Kost findet man für 100 ccm Serum 2,5—4,5 mg Harnsäure (colorimetrische Bestimmungen nach Folin<sup>128</sup>)



Für gewisse Krankheitszustände ist der Vergleich der Blutharnsäure und der Urnharnsäurewerte von Wichtigkeit. Hierbei sind aber nicht die Tageswerte der Harnsäure zu vergleichen sondern die Serum und Urinkonzentration. Normalerweise entspricht eine niedere Blutkonzentration einer niederen Urinkonzentration 2—3 mg % im Blut 20—50 mg % im Urin. Ist die Konzentration im Blut erhöht und dabei die Konzentration im Urin vermindert so weist dies immer auf eine Störung der Harnsäureausscheidung hin. Der Puringehalt des Urins ist sehr niedrig. Das Verhältnis des endogenen Harnsäure Stickstoffs zum Purinbasen Stickstoff schwankt zwischen weiten Grenzen.

Die Ansichten über die Herkunft der endogenen Harnsäure sind nicht ganz einheitlich. Die zunächstliegende Deutung daß Purinderivate synthetisch gebildet werden und die endogene Harnsäure bedingen ist in diesem Sinne nicht richtig. Die synthetischen Fähigkeiten des menschlichen Organismus zur Purin-

einer endogenen Synthese verdanken. Wenngleich wir die Möglichkeit der Purinsynthese auch beim Erwachsenen für gegeben halten ist es doch unwahrscheinlich daß die ziemlich konstante endogene Harnsäurequote von synthetischen Vorgängen herrührt. Vollständig abzulehnen ist die Auffassung daß auch beim Menschen stickstoffhaltige Schlacken wie Harnstoff zur Harnsäure synthetisiert werden um ausgeschieden zu werden. Einen Vorgang wie er im Organismus der Vogel die Regel ist s. S. 177 kennen wir beim Säugetier nicht.

Auch die Ansicht daß die endogene Harnsäurequote durch Verdauungsvorgänge im Sinne einer Sekretion von Purinen bewirkt werde (Hirschstein<sup>144</sup> Mares<sup>145</sup> und Smetanka<sup>146</sup> Steudel<sup>147</sup>) ist nur z. T. richtig da purinhaltige Sekrete nur bei der Pankreasdrüse (Guanylsäure) in ganz bescheidenem Maße entstehen. Die Versuche von Abl<sup>148</sup> zeigen daß Sekretion

verschiedener Drüsen einwirken und zu vielseitig um wie der Autor es ist. tion entstehenden endogenen Harnsäurequote zu verwerfen.

Viel wahrscheinlicher ist die bereits von Burian<sup>147</sup> vertretene Ansicht daß Muskelarbeit und Drüsentätigkeit die endogene Harnsäure in dem Sinne beeinflussen daß bei jedweder Organtätigkeit Mauserungsprozesse der Zellen d. h. Zugrundegehen und Wiederaufbau von Organmaterial stattfindet. Auch die Beziehungen von exogen zugeführten Aminosäuren und anderen von Eiweiß stammenden Abbauprodukten zur endogenen Harnsäure sind wohl in diesem Sinne zu deuten.

Nachdem Embden<sup>70a</sup> auf die Bedeutung der Adenosinphosphorsäure bei der Muskeltätigkeit hingewiesen hatte wurden an meiner Klinik Versuche unternommen die endogene Harnsäureausscheidung im Eiweißminimum bei überreicher Calorienzufuhr im Ruhezustande und nach starker körperlicher Anstrengung (Marschleistung) zu untersuchen. Es zeigte sich daß die endogene Harnsäureausscheidung sofern überreichliche Calorienzufuhr den Brennwert

Die endogene Harnsäure ist zum größten Teil durch Mauserungsprozess im Organismus verursacht und stellt deshalb für jeden Organismus eine individuelle Größe die beim ausgewachsenen Menschen ziemlich konstant bleibt dar.

Miescher<sup>149</sup> hat durch seine klassischen Untersuchungen am Rheinlachs den Nachweis führen können, daß der Rheinlachs Purine synthetisch aus Eiweißbausteinen, d. h. aus Aminosäuren aufzubauen vermag. Der Rheinlachs nimmt während seiner Stromaufwanderung zur Laichzeit keine Nahrung auf. In dieser Periode ist der Rheinlachs in dauerndem Hungerzustand, er lebt von seiner Seitenrumpfmuskulatur, die er vollständig einschmilzt, um von den Bruchstücken des Muskeleiweißes sein Sperma aufzubauen. Herz- und Flossenmuskulatur werden nicht eingeschmolzen. Da die Spermatoköpfe ausschließlich aus Nucleinen (Protaminen und Nucleinsäuren) bestehen, muß das Muskeleiweiß einen tiefgreifenden Umbau, d. h. einen Abbau und einen synthetischen Wiederaufbau zu der neuen Klasse von Substanzen erfahren. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier eine synthetische Bildung von Nucleinsäuren und ihren Vorstufen, den Purinen, sich vollzieht.

Aus welchen Bestandteilen erganzte der Organismus seinen Bedarf an Nucleinsäuren und wie weit ist er zu deren Synthese befähigt?

Eine Purinsynthese hat Tichomiroff<sup>150</sup> für das Ei des Seidenspinners, Kossel<sup>151</sup> für das Hühnerei nach der Bebrütung erweisen können. Auch andere Forscher, wie McCollum<sup>152</sup>, konnten an purinfrei ernährten Tieren eine Purinsynthese wahrscheinlich machen.

Wie bereits bei der Besprechung der endogenen Harnsäurequote gesagt

vorgangen haben ein Zugrundegehen von Zellkernen zur Ursache, deren Wiederaufbau sich durch Synthese vollziehen muß. Die endogene Harnsäurequote kann also, wenn auch nur indirekt, für den Nachweis einer synthetischen Purinbildung im menschlichen Organismus herangezogen werden. Der wachsende

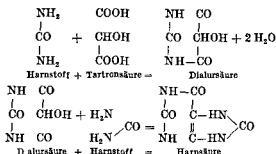
ungeklärt. Obwohl das Purinskelett, bestehend aus einer dem intermediären Stoffwechsel gelaufenen Dreier-Kohlenstoffkette und zwei Harnstoffresten, eine Synthese aus diesen Stoffen leicht erscheinen läßt, steht der Beweis für eine

unvollständig und Aufbau der Purine möglich. Auch die Möglichkeit, daß der im Histidin vorgebildete Imidazolring hierzu verwendet wurde, wurde von Abderhalden und Einbeck<sup>154</sup> und in ähnlicher Weise auch von Treat B. Johnson<sup>155</sup> besprochen.

Die synthetische Bildung der Purine im Säugetierorganismus hat den Zweck, beim wachsenden Tiere neue Kernsubstanzen zu bilden, beim erwachsenen Tiere die durch Mauerungsvorgänge zu Verlust gegangenen Zellkerne wieder aufzubauen. Ganz andere Zwecke hat die Harnsäurebildung bei den Vögeln und Reptilien. Während bei den Säugern der Harnstoff als stickstoffhaltige Schlacke des Eiweißstoffwechsels den Organismus verläßt, wird bei den Vögeln der Harnstoff nochmals zur Harnsäure synthetisiert und die Harnsäure als Schlackenprodukt des Eiweißstoffwechsels ausgeschieden. Die Harnsäuresynthese bei den Vögeln hat einen anderen Sinn als bei den Säugern. Aminosäuren (Knierieme<sup>156</sup>) exogen zugeführter Harnstoff (H. Meier<sup>157</sup>) und auch Ammonsalze (Schroder<sup>158</sup>) gehen nahezu vollständig in Harnsäure über. Die Harnsäuresynthese vollzieht

sich nach den Untersuchungen von Minkowski<sup>159</sup> bei Vögeln in der Leber wie dieser Autor durch Leberexstirpation an diesen Tieren zeigen konnte. Nach Entfernung der Leber der Gans wird nur mehr ein geringer Teil Harnsäure ausgeschieden, die Harnsäurebildung unterbleibt, dafür findet sich milchsaures Ammonium in den Exkreten. Nach diesen Untersuchungen genügt bei den Vögeln ein kleiner Leberrest, um die Harnsäuresynthese aufrechtzuerhalten. Minkowski<sup>159</sup> glaubt, daß die zur Harnsäuresynthese benötigte Milchsäure nicht aus dem Abbau von Kohlenhydraten, sondern aus dem Eiweißstoffwechsel stamme. Ein eindeutiger Beweis dieser Ansicht scheint nicht erbracht. Außer der Milchsäure liefern folgende Substanzen mit dreier Kohlenstoffketten in der Vogelleber Harnsäure: die Malonsäure ( $\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), die Tatrönsäure ( $\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{COOH}$ ), die Mesoxalsäure ( $\text{COOH}-\text{CO}-\text{COOH}$ ) ferner Gly

synthese sich nach folgendem Schema vollziehe



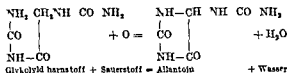
Neben dieser synthetisch aufbauenden Funktion der Harnsäure zum Zwecke der Exkretion finden wir bei Säuren V. Mach<sup>161</sup> sowie Leberexstirpation bei Vögeln

die dem normalen oxydativen Abbau der Nucleinsubstanzen entstammte. Vögel und Reptilien vermögen wohl Purine synthetisch zu bilden, besitzen aber nicht die Fähigkeit, die aus dem oxydativen Abbau des intermediären Nucleinstoffwechsels anfallende Harnsäure weiter abzubauen.

Wenngleich wir aus indirekten Beweisen (ständige Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost, Entstehung kernreicher Neubildungen, massenhaftes Auftreten kernhaltiger Leukozyten bei Leukämie) die Fähigkeit des erwachsenen menschlichen Organismus zur Purinsynthese angenommen haben, so ist doch der Mechanismus dieser Synthese noch vollständig ungeklärt. Wiener<sup>162</sup> hat allerdings geglaubt, daß ähnlich wie bei der Harnsäuresynthese im Vogelorganismus auch beim Säugetier die Tartron- und Dialursäure eine Rolle spielen und der synthetische Vorgang sich auf ähnlichen Bahnen vollziehe, wie er oben skizziert ist. Gegen eine solche Voraussetzung muß eingewendet werden, daß der Aufbau von Nucleinsäuren im tierischen Organismus nicht zur Harnsäure, sondern zu Aminopurinen führen muß. Eine nachträgliche Amidierung eines

als Zwischenprodukt diskutiert, ohne einen experimentellen Beweis einzubringen, zu können. Es erscheint aber doch recht wahrscheinlich, daß Aminopyrimidine

als Zwischenprodukte bei der Purinsynthese eine Rolle spielen. Die Vermutung Eppingers<sup>165</sup> daß Glykolyldiharnstoff beim Säugetier sich zum Allantoinring schließt



konnte wohl im Durchblutungsversuch an Hundelebern von diesem Autor bestätigt werden. Jedoch hat sich bisher kein Beweis erbringen lassen daß Allantoin oder gar Purine auf diese Weise (Glykolyldiharnstoff ist bisher als intermediäres Zwischenprodukt nicht gefunden worden) im Säugetierorganismus synthetisch entstanden.

Auf die Möglichkeit daß die Purinsynthese über den im Purinring vorgebildeten Imidazolring verlaufe ist bereits auf S. 177 hingewiesen worden. Es konnte hierzu der im Histidin vorgebildete Imidazolring sowie der durch Ring

H. Ackroyd  
ausgehend die  
histidinfrei er-

nährten. Die Untersucher fanden unter diesen Verhältnissen ein Zurückgehen der Allantoinausscheidung um 40–50%. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von Harding und Young<sup>17</sup> die bei Verfütterung argininreicher Placenten bei jungen Hunden eine Vermehrung der Allantoin- und Harnsaureausscheidung feststellten. Diesen Befunden an Mäusen widersprechen die von Gyorgy und Thannhauser<sup>166</sup> neuerdings angestellten Versuche an Säuglingen. Gyorgy

erwachsenen Organismus stattfinden kann und daß der Mensch nicht auf die exogene Nucleinzufuhr angewiesen ist, aus den oben angeführten Gründen nicht zu zweifeln sein.

Thudichum<sup>169</sup> hat als erster das Vorkommen von methylierten Purinen im Harn festgestellt. Krüger und Salomon<sup>18</sup> fanden durch Verarbeitung von 10000 l normalem Menschenharn nicht unerhebliche Mengen von 1 Methylxanthin (31.98 g), 7 Methylxanthin oder Heteroxanthin (22.315 g), 1.7 Dimethylxanthin oder Paraxanthin (15.31 g), 7 Methylguanin oder Fpguanin (3.1 g). Die Methylpurine sind ausschließlich exogener Herkunft und werden mit der Nahrung in Gestalt von Kaffee oder Tee zugeführt. Ein Teil geht unzersetzt

Das Verhalten der Methylpurine im Stoffwechsel

gehende Erkenntnis, da gezeigt wird, daß der tierische Organismus die Fähigkeit Methylgruppen abzuspalten besitzt, eine Reaktion, die auf chemischem Wege nur mit den energiereichsten Reagenzien und mit Hilfe hoher Temperaturen unter

Druck sich vollzieht Hier sei gleich vorweggenommen, daß auch die Einführung von Methylgruppen eine Reaktion ist, die der Organismus zu leisten vermag Die Untersuchungen von Kruger<sup>174</sup> und seinen Mitarbeitern haben die Abwandlung der Methylpurine im Stoffwechsel der verschiedensten Tiere klar gestellt Die Autoren konnten zeigen, daß aus Trimethylxanthin (Coffein) über

Minkowski<sup>175</sup> bestätigt Merkwürdigerweise entstehen bei der Entmethylierung von Trimethylxanthin (Coffein) bei den verschiedenen Tierarten als Zwischenprodukte verschiedene Di und Monomethylxanthine Hunde und Kaninchen verhalten sich verschieden, einheitlich ist die Entmethylierung nur in jeder Tierklasse So entsteht beim Hunde aus dem Trimethylxanthin über das 1,3-Dimethylxanthin 3-Methylxanthin, beim Kaninchen über das 1,7-Dimethylxanthin

w  
p  
d  
n  
C  
r

Ausschaltung von Tee und Kaffee aus der Harn verschwinden, und daß die Methylpurine niemals in Xanthin und Harnsäure übergehen Ein gewisser Einfluß der Methylpurine auf die Harnsäureausscheidung dürfte wohl dadurch zu erklären sein, daß alle diese Stoffe diuretisch wirken und damit indirekt eine Mehrausfuhr von Harnsäure bewerkstelligen können

Der Purinstoffwechsel verläuft, wie wir in den vorstehenden Ausführungen gesehen haben, nach der Resorption der im Darm aus den Nucleinen freigesetzten Nucleinsäuren im intermediären Stoffwechsel über die Desaminierung oder der freien Aminopurine Endprodukt zur Harnsäure tropischen Affen gelangt die

Harnsäure als Endprodukt zur Ausscheidung, bei den übrigen Säugern wird die Harnsäure noch zu Allantoin oxydiert

Ort der Harnsäureausscheidung

u  
is  
fi  
S

Enterotrope Harnsäureausscheidung

einem kleinen Teil direkt aus den Geweben rückläufig in den Darm secerniert Brugsch und Rother<sup>179</sup> haben in einer Reihe von Arbeiten auf die beiden letzteren Ausscheidungsmöglichkeiten, Galle und Darm, hingewiesen Sie ziehen aus ihren Untersuchungen den weittragenden Schluß, daß die „enterotrope“ Harnsäureausscheidung, wie sie diesen Weg der Ausscheidung durch Galle und Darm benennen, für die Physiologie von einer bisher nicht gewürdigten grundlegenden Bedeutung sei Harpuder<sup>180</sup> aus der Schittenhelmschen Klinik hat durch methodisch einwandfreie Untersuchungen den Gehalt der Galle an Harnsäure als nicht abweichend und parallelgehend mit dem Harnsäuregehalt der übrigen Körpersäfte gefunden und damit die weitgehenden Folgerungen von Brugsch und Rother in die gebührenden Grenzen verwiesen Was nun die

zu erkennen, daß die prozentuale  $\bar{U}$  Konzentration im Darm nicht wesentlich von der  $\bar{U}$ -Konzentration anderer Gewebe verschieden ist. In diesem Sinne rechnen auch die Untersuchungen von Thannhauser, Lurz und v. Gara<sup>181</sup> an nierenlosen Hunde. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir als hauptsächlichstes Ausscheidungsorgan für die Harnsäure die Niere ansehen und den Ablauf des Purinstoffwechsels in geradliniger Weise vom Aufnahmeorgan zum Exkretionsorgan annehmen. Es sei auch hier nochmals auf die Bedeutung der kriteriellen Purinzersetzung in den tieferen Darmabschnitten verwiesen, aber

Regulationen beeinflußt sein, zweitens ist, wie wir heute sicher wissen, das Exkretionsorgan, die Niere, von nervösen Impulsen beeinflussbar.

Die Autoren, welche die nervöse Regulation des Purinstoffwechsels in den Bereich ihrer Untersuchungen zogen, haben keine wesentliche Unterscheidung dieser beiden Momente aus ihren Experimenten herauslesen können.

Mareš<sup>145</sup> und auch Abl<sup>148</sup> haben Verminderung der Harnsaureausscheidung nach Pilocarpininjektion beobachtet. Die Untersucher bezogen diese Erscheinung auf eine verminderte Durchblutung des Darmes und auf eine konsekutive Ver-

Pilocarpin  
 Adrenalin (falsch)  
 Diuret  
 Atropin  
 Er-  
 taubin u. T. A.  
 scheidung

Erhebungen namentlich bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Natriumurat die Harnsaureausscheidung absinkt nach dem Abklingen der Blutdruckerhöhung aber ansteigt. Pilocarpin und Adrenalin summieren sich hinsichtlich der Harn-

Purindepots in der Leber auf dem Wege des Sympathicus experimentell durch

Auswaschen künstlich durchbluteter Lebern geben zu können. Die Erhöhung der Purinwerte in der Durchstromungsflüssigkeit sind so gering, daß sie nicht als Beweis für ein Purindepot in der Leber angesehen werden können. Es existiert bis heute nicht der geringste experimentelle Nachweis, daß ein Purindepot in der Leber vorhanden ist. Es fallen deshalb alle Erklärungen, die die Harnsäureausscheidung nach Pharmacas auf eine Mobilisation eines Purindepots in der Leber beziehen wollen, in sich zusammen.

Ein Nachweis, daß die besprochenen sympathico und vagotropen Substanzen auf die purindesaminierenden und purinoxydierenden Fermente einwirken, ist ebenfalls nicht erbracht, obgleich eine derartige Möglichkeit zugegeben werden muß. Der einzige positive Befund scheint mir die Tatsache zu sein, daß Adrenalin und Pilocarpin die Harnsäureausscheidung beim Menschen, Coffein

Weise diese Harnsäureausschwemmung (Adrenalin) und Harnsäureretention (Ergotamin) sich vollzieht, so bleibt die Diurese nahezu unverändert, während die prozentuale Konzentration der Harnsäure im Harn in dem einen Falle erhöht in dem anderen gesenkt wird.

#### Adrenalinversuch nach Harpuder

|                       | Menge | Gewicht | N<br>g | C<br>% | C<br>g |
|-----------------------|-------|---------|--------|--------|--------|
| Vortage 20—23 X       |       |         |        |        |        |
| 1 Versuchstag 23/24 X | 7—10h | 420     | 1009   | 1.53   | 0.0154 |
|                       | 10—1h | 380     | 1007   | 1.48   | 0.0128 |
|                       | 1—4h  | 240     | 1007   | 1.54   | 0.0180 |
|                       | 4—7h  | 210     | 1008   | 1.65   | 0.0115 |
|                       | 7—7h  | 670     | 1013   | 4.80   | 0.0203 |
|                       |       | 1320    |        | 11.00  | 0.316  |
| 2 Versuchstag 24/25 X | 7—10h | 360     | 1005   | 1.32   | 0.0173 |
| 1/2 10h 1 mg Supra    | 10—1h | 220     | 1008   | 1.54   | 0.0288 |
| renin intramuskul     | 1—4h  | 240     | 1010   | 1.75   | 0.0255 |
|                       | 4—7h  | 280     | 1007   | 1.71   | 0.0096 |
|                       | 7—7h  | 840     | 1010   | 5.03   | 0.0169 |
|                       |       | 1940    |        | 11.35  | 0.355  |

#### Ergotaminversuch nach Harpuder

|                      | Menge | Gewicht | N<br>g | C<br>% | C<br>g |
|----------------------|-------|---------|--------|--------|--------|
| Vortage 4—7 XI       |       |         |        |        |        |
| 1 Versuchstag 7/8 XI | 7—10h | 270     | 1013   | 1.87   | 0.0255 |
|                      | 10—1h | 340     | 1009   | 1.63   | 0.0120 |
|                      | 1—4h  | 160     | 1017   | 1.73   | 0.0396 |
|                      | 4—7h  | 165     | 1022   | 1.97   | 0.0290 |
|                      | 7—7h  | 450     | 1017   | 5.13   | 0.0315 |
|                      |       | 1385    |        | 12.33  | 0.363  |
| 2 Versuchstag 8/9 XI | 7—10h | 125     | 1026   | 1.32   | 0.0541 |
| 1/2 10h 2 ccm Ergo   | 10—1h | 485     | 1003   | 1.55   | 0.0038 |
| tamin intramuskul    | 1—4h  | 210     | 1010   | 1.72   | 0.0177 |
|                      | 4—7h  | 110     | 1027   | —      | 0.0265 |
|                      | 7—7h  | 420     | 1023   | 4.96   | 0.0341 |
|                      |       | 1350    |        | ?      | 0.295  |

Harpuder<sup>187</sup> zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß Sympathicus

durch den Sympathicus klar gestellt haben scheint mir die Erklärung dieser Befunde nicht so sehr in einer primären Mobilisierung der Gewebsharnsäure zu liegen als vielmehr in einer direkten Beeinflussung der Sekretionsarbeit der Niere vom Sympathicus aus wodurch die Erhöhung resp. Verminderung der Harnsäuresekretion (prozentuale Konzentration) in Erscheinung tritt. Eine Beeinflussung der Gewebsdepots dürfte erst durch das Nachstromen von Harnsäure ins Blut erreicht werden, wenn gleich auch eine direkte Beeinflussung der extrarenalen Capillaren durch diese Pharmaca stattfinden konnte. Die Versuche von Harpuder erscheinen mir deshalb besonders wichtig, weil gleichzeitig mit

der Niere (das Angebot der Blutharnsäure bleibt in seiner Konzentration unverändert) isoliert von anderen Funktionen der Niere vom Nervensystem aus beeinflussbar ist. Ganz in diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Starkenstein<sup>191</sup>, der durch Gabe von Calciumchlorid bei gleichbleibender Blutharnsäure eine Senkung der prozentualen Konzentration und der absoluten Menge der ausgeschiedenen Harnsäure feststellen konnte.

Es bleibt nunmehr zu erörtern, inwieweit sich die bisherigen Beobachtungen der Atophanwirkung in diese experimentellen Ergebnisse einordnen lassen. Das Atophan, die Phenylchinolincarbonsäure, wurde von Nikolaier und Dohrn<sup>192</sup> eingeführt, da sie zeigen konnten, daß es die Harnsäureausscheidung beim Gesunden wie beim Gichtkranken steigert. Das Maximum der Harnsäuresteigerung erfolgt an dem der Atophangabe folgenden Tag. Dieser Befund wurde von allen Nachuntersuchern bestätigt. Über den Mechanismus der Mehrausscheidung sowohl der endogenen wie auch der exogenen Harnsäure bei Atophangabe scheinen die Meinungen noch nicht einheitlich. Die Frage, ob das Atophan die intermediären Purinenzyme im Sinne einer verminderten Harnsäurebildung beeinflusst, oder ob das Atophan die Niere wie dies als erster Weintraud behauptete, in ihrer harnsäureausscheidenden Funktion stimuliert wurde, von Starkenstein<sup>191</sup> einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Starkenstein<sup>191</sup>

Mechanismus der Atophanwirkung auf die Ausscheidung

nicht ausreichend. Betrachtet man die Zahlen der Harnsäureausscheidung nach Atophanarreichung beim Gesunden, so sieht man erstens, daß die Gesamt



für das von Hemke<sup>183</sup> und mir untersuchte Artosin (Anthranylphenylchinolin-carbonsäure). Beim Artosin setzt die Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Urin erst am zweiten Tage ein.

### Atophanwirkung nach Starkenstein

| Datum | Harnmenge<br>in ccm | Harnsäure<br>in g | mg % | Anmerkung   |
|-------|---------------------|-------------------|------|-------------|
| 30 I  | 1250                | 0,4213            | 33   |             |
| 31 I  | 1350                | 0,4122            | 31   |             |
| 1 II  | 1920                | 0,3912            | 20   |             |
| 2 II  | 1460                | 0,3844            | 26   |             |
| 3 II  | 1600                | 0,4458            | 29   | 1 g Atophan |
| 4 II  | 1360                | 0,5775            | 44   | 1 g „       |
| 5 II  | 1440                | 0,4914            | 34   | 1 g „       |
| 6 II  | 1220                | 0,3900            | 32   | 1 g „       |
| 7 II  | 1220                | 0,4115            | 33   | 1 g „       |
| 8 II  | 1400                | 0,4106            | 29   | 1 g „       |

### Artosinwirkung nach eigenen Untersuchungen bei Gesunden

| Datum | Kost      | Harnmenge<br>in ccm | Spez.<br>Gew. | U<br>mg % | U<br>Tagemenge<br>mg | U<br>im Blut<br>mg % | Verordnungs-<br>aus                                   |
|-------|-----------|---------------------|---------------|-----------|----------------------|----------------------|---|
| 1921  |           |                     |               |           |                      |                      |   |
| 11 X  | purinfrei | 1520                | 1016          | 28,4      | 431,68               | —                    | Harnsaureauscheidungsgleichgewicht<br>3 × 0,3 Artosin |
| 12 X  | „         | 1360                | 1019          | 32,4      | 430,64               | 2,70                 | —   |
| 13 X  | „         | 2103                | 1012          | 22,4      | 460,00               | 2,55                 | —   |
| 14 X  | „         | 1340                | 1017          | 36,4      | 621,76               | 2,05                 | —   |
| 15 X  | „         | 1620                | 1014          | 32,0      | 518,40               | —                    | —   |
| 16 X  | „         | 1620                | 1014          | 24,4      | 395,28               | 2,05                 | —   |
| 17 X  | „         | 1920                | 1013          | 14,2      | 272,69               | —                    | —   |
| 18 X  | „         | 1520                | 1020          | 28,4      | 431,88               | 2,55                 | 3 × 0,3 Artosin                                       |
| 19 X  | „         | 1700                | 1016          | 28,4      | 462,80               | 2,55                 | —   |
| 20 X  | „         | 1787                | 1016          | 32,4      | 579,96               | —                    | —   |
| 21 X  | „         | 1670                | 1018          | 24,4      | 407,48               | 1,05                 | —   |

Atophanwirkung in erst  
darstellt, welche die  
Inwieweit außer dieser  
noch eine *Entwirkung*

ur die Deutung  
on im Urin des

Gichtkranken.

Eine Beeinflussung  
durfte im Bereich der  
Nervensystem eingestellt  
vor. Nur bei der Akromegalie fanden Falta<sup>184</sup>, Thannhauser und Curtius<sup>185</sup>,

Thannhauser und Curtius<sup>185</sup> nicht durch eine  
eauscheidung, sondern durch eine Erhöhung  
hen ist

Inkretorische  
Beeinflussung  
der U Ausschei-  
dung

inkretorische Organe  
e auf das vegetative  
en liegen bisher nicht

Zusammenfassend läßt sich über den Einfluß des Nervensystems auf den

konnte man bisher in eindeutiger Weise nicht führen. Hingegen erscheint die nervöse Beeinflussbarkeit der Ausscheidung der Endprodukte des Purinstoffwechsels (Harnsäure beim Menschen, Allantoin beim Tier) durch endogene und exogene Substanzen außer allem Zweifel.

### C. Störungen des Nucleinstoffwechsels.

Eine Erkrankung des Purinstoffwechsels konnte in einer Störung des fermentativen Abbaues der Nucleinsäuren zur Harnsäure begründet sein. Der fermentative Abbau der Nucleinsäuren ist, wie wir gesehen haben, nicht an die Tätigkeit eines Organs gebunden. In fast allen Organen finden sich purin-desammierende und oxydierende Fermente, die ihre Wirkung sowohl an den im Nucleinsäuremolekül noch festhaftenden Purinen als auch an den freien Purinen zu entfalten vermögen. Aus diesem vielfältigen Vorkommen dieser Fermente in den verschiedensten Organen ist es zu erklären, daß auch bei erhöhter Inanspruchnahme, die durch vermehrte exogene Zufuhr (Fleischkost, Briesmahlzeit) wie auch bei vermehrter endogener Bildung (Pneumonie, Leukämie) eine Störung des Ab-

Störungen  
des Purinstoff-  
wechsels

Vermehrtes An-  
gebot führt nicht  
zu Störungen des  
Purinstoffwechsels

Wir kennen aber eine Erkrankung, bei der harnsaurer Natron im Körper zurückbleibt und sich in bestimmten Geweben dem Knorpel, Sehnencheiden und Knochen in kristallinierter Form abgelagert. Seit Wollaston<sup>197</sup> im Jahre 1789

Urtablagerung  
und Gicht

sowohl klinisch als auch pathologisch anatomisch heute als fest umgrenzter

Theorien der  
Arthritis urica  
(Gicht)

heit verschiedener Gewebe, die die Harnsäure besonders stark festhalten sollen, ansprechen zu müssen. Eine dritte Gruppe von Autoren sieht in der Gicht nicht eine Stoffwechselkrankheit sensu strictiori, sondern glaubt als ätiologisches Moment dieser Krankheit, daß die Harnsäure ja in gleicher Weise wie beim Gesunden gebildet wird, eine Störung der Harnsäureausscheidung feststellen zu können.

Bevor wir auf die Klinik der Gicht eingehen, sei im Anschluß an die Betrachtungen der Physiologie des Purinstoffwechsels die Ätiologie der Gicht besprochen.

Uricolyse und  
Gicht

weise auf die dort zusammengetragenen experimentellen Befunde, die zu dieser Schlußfolgerung berechtigen. Es ist durchaus einleuchtend, daß ein fermentativer Abbau der Harnsäure, den der gesunde Mensch im normalen Getriebe des

Fermenttheorie  
der Gicht

Stoffwechsels nicht vollzieht, beim kranken Menschen, d. h. beim Gichtkranken nicht gestört sein kann. Die Ursache der Anhaufung von harnsaurem Natrium im Körper des Gichtikers kann also nicht in einer verschlechterten Fähigkeit die Harnsäure weiter abzubauen, gelegen sein. Noch viel weniger erscheint beim Gichtkranken eine verschlechterte Harnsäurebildung, d. h. eine Minderung der fermentativen Desaminierung und Oxydation der Aminopuringlucoside und Aminopurine stattzuhaben. Die Harnsäure wird beim Gichtkranken und Normalen, wie Thannhauser und Bommers<sup>198</sup> durch Injektionsversuche mit Adenosin und Guanosin zeigen konnten, in gleicher Weise gebildet. Diese Versuche erfuhren durch Severin<sup>195</sup> und Gudzent<sup>199</sup> sowie von Thannhauser und Schaber<sup>128</sup> ihre Bestätigung, sie konnten durch Brugsch und Rother<sup>200</sup> nicht erschüttert werden. Es fehlt bis heute jedweder experimentelle Beweis, daß die Gicht durch eine Fermentstörung des Purinstoffwechsels verursacht wird. Wenn Brugsch und Schittenhelm<sup>114</sup> ihre Auffassung von der Gicht mit folgenden Worten zum Ausdruck brachten: „Verlangsamte Harnsäurebildung, verlangsamte Harnsäurezerstörung, verlangsamte Harnsäureausscheidung“, so ist von dieser Auffassung heute nurmehr ein Pfeiler, die verlangsamte Harnsäureausscheidung als einwandfrei stehengeblieben. In ihren letzten Veröffentlichungen sind beide Autoren, besonders Brugsch, von ihrer Fermenttheorie abgerückt. Damit dürfte zunächst die weitere Diskussion über die gemutmaßte Fermentstörung des Purinstoffwechsels sich erübrigen.

Theorie der  
Mesenchymab-  
artung und der  
Uratohistechie

Das sichtbare Zeichen der Gicht ist der Tophus. Wenn man den Tophus eröffnet und mikroskopiert, findet man im nekrotischen Gewebe, das von einem Granulationswall von Zellen umgeben ist, die feinen Nadeln des harnsauren Natriums. Das Sinnfällige dieser Erscheinung ist, daß das harnsaure Natrium diese Veränderungen des Tophus hervorruft. Nun kann man aber auch sagen, das Gewebe macht den Tophus, d. h. gewisse Gewebe besitzen eine derartige Affinität zur Harnsäure, daß sie die Harnsäure, die in der Gewebsflüssigkeit zuströmt, festhalten und allmählich zum Auskrystallisieren bringen. Das Gewebe wäre somit die *Materia peccans* und nicht die Harnsäure. Die Harnsäureablagerung wäre nur die Folge einer „Abartung des Mesenchyms“ (Umber)<sup>201</sup> oder wie später Gudzent<sup>202</sup> sich ausdrückte: „die Uratohistechie“ gewisser Gewebe würde das ursächliche Moment der gichtischen Ablagerungen sein. Das Gemeinsame der älteren Umberschen und der jüngeren Gudzentschen Deutung ist eine besondere Affinität gewisser Gewebe zur Harnsäure. Dies wird wohl niemand be-

zweifelt, hat man dies gesehen. Ware es nicht, so müßte man annehmen, daß gewisse Gewebe die Harnsäure im Blut und in den Geweben gekommen ist, so müßte die Harnsäurekonzentration im Blut und in den Säften zurückgehen zugunsten der Anhaufungen von Harnsäure in gewissen Geweben. Das ist aber nicht der Fall. Bei der Exsudation des Blutes in das Gewebe wandert

das Blut und in den Geweben gekommen ist, so müßte die Harnsäurekonzentration im Blut und in den Säften zurückgehen zugunsten der Anhaufungen von Harnsäure in gewissen Geweben. Das ist aber nicht der Fall. Bei der Exsudation des Blutes in das Gewebe wandert

der Gehalt an Bilirubin im Blut, der mit dem Alter ansteigt, dem Alter umso mehr, je länger man lebt. In den Methoden ist die

Soll man dieses

It Gichtkranke beobachtet wurden die trotz bestehender Tophi einen normalen oder wenig erhöhten Gehalt von Harnsäure im Blute hatten? (Gudzent). Daß ein sol-

ches Verhalten bei lang anhaltender purinfreier Kost unter therapeutischer Einwirkung vorkommen kann ist möglich. Die Mobilisation harnsauren Natriums aus alten Tophi, die durch einen Granulationswall abgegrenzt sind, dürfte auch durch eine noch solange purinfreie Kost nicht zu erzwingen sein. Es ist verständlich, daß nach Ausschwemmung der beweglichen Depots auch bei bestehenden Tophi nach lang dauernder purinarmer Ernährung normale Blutharnsaurewerte in seltenen Fällen gefunden werden können. Diese Ausnahmen können aber die Regel nicht entkräften, daß bei der Gicht der Gehalt des Blutes und der Gewebe an harnsaurem Natrium erhöht gefunden wird. Das Primäre ist Anstauung der Harnsäure in den Säften, das Sekundäre die Auskristallisation in gewissen Geweben. Auch die Deutung der Anhaufung der Harnsäure im Blute durch ein Überlaufen der primär im Gewebe retinierten Harnsäure ins Blut ist unfaßlich, da ein intaktes Exkretionsorgan d. h. eine funktionell intakte Niere auf dieses ständige Überlaufen von Harnsäure aus den Geweben mit einer vermehrten Ausscheidung antworten würde, wie sie es zweifellos bei jedem vermehrten Angebot (Leukämie, Pneumonie) zu tun imstande ist. Daß die Niere beim Gichtkranken das vermehrte Angebot an Harnsäure nur mangelhaft ausscheidet, soll später besprochen werden. Hier sei nochmals hervorgehoben, daß wir keinen Anhaltspunkt aus den experimentellen Befunden gewinnen können, daß die Konzentration der Harnsäure im Gewebe höher ist als im Blut.

vermeintlich gesetzte. Wenn man einem Gesunden irgendeine molekular gelöste Substanz injiziert, so verschwindet sie ziemlich rasch aus dem Blute (Magnus<sup>204</sup>, E. Frey<sup>205</sup>).

Die Konzentration des injizierten Stoffes verringert wird, strömt dieser aus dem Gewebe ins Blut wieder ein. Ist die Ausscheidung gestört, so ist verständlich, daß die injizierte Substanz aus den Geweben nicht nachströmt, sondern dort zurückgehalten wird. Es würde aber unrichtig sein, in einem solchen Falle für den anormalen Ablauf eines Injektionsversuches nur das Gewebe verantwortlich zu machen. In diesem Sinne sind die Injektionsversuche mit harnsaurem Natrium beim Gichtkranken (Gudzent<sup>202</sup>) zu deuten.

Hartmann hat zur Untersuchung der Harnsäurekonzentration in Gelenken bei Gichtkranken die Harnsäurekonzentration, sofern man von ungelösten Partikelchen absetzt, nicht wesentlich höher ist als im Serum (eigene Beobachtungen).

Die Untersuchungen von Almagia<sup>207</sup> und Brugsch und Citron<sup>208</sup> haben ergeben, daß Knorpel und Sehngewebe aus einer stark konzentrierten Harnsäurelösung die Harnsäure an sich reißen. Für einen derartigen Adsorptionsvorgang kommen die verschiedensten Bedingungen des umgebenden Mediums, welches die Harnsäure gelöst enthält, in Frage. Vor allem hängt es von der Art



anatomisch vollständig intakte Nieren gefunden wurden. Andererseits hat es immer Gichtkranke gegeben, bei denen die schwersten Veränderungen an der Niere gefunden wurden. Das waren aber meist Kranke, bei denen die Gicht erst nach der Nierenerkrankung, die sehr oft durch exogene Schädigungen (Blei und Alkohol) bedingt war, eingesetzt hat.

Nach unserer Auffassung

Ätiologie nicht unterscheiden

Gicht. Sie ist eine isolierte

Sekretion. Bei der primären konstitutionellen Gicht liegt der Störung kein morphologisch verändertes Substrat zugrunde; die Störung ist rein funktionell und kann ihre Ursache in der Zelle selbst oder, was wahrscheinlicher ist, in dem die Sekretion beeinflussenden vegetativen System haben. Die Ausscheidung aller harnfähigen Substanzen, mit Ausnahme der Harnsäure, geschieht bei der primären konstitutionellen Gicht normal, während die Harnsäure trotz hoher Blutharnsäurekonzentration nur ungenügend (meist unter 50 mg %) in den Urin konzentriert wird. Dadurch kommt das für die primäre konstitutionelle Gicht charakteristische Syndrom: hohe Konzentration der  $\bar{U}$  im Blut, niedere Konzentration der  $\bar{U}$  im Urin zustande.

Zweitens: Die sekundäre Gicht. Sie ist die Folge einer chronischen Funktionsstörung, die entsprechend der Ätiologie in Schwankungen verläuft, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht finden wir also Störungen auch zur Störung der sekundären Gicht finden wir

Funktionsstörung, die entsprechend der Ätiologie in Schwankungen verläuft, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht finden wir also Störungen auch zur Störung der sekundären Gicht finden wir  
Harnsäure durch schwere anator und neben der Harnsäureausschei Substanzen gestört. Hier sind ke mehr wahrzunehmen. Hier bleibt infolge der anatomisch nachweisbaren Schädli

gung die Konzentration aller harnfähigen Stoffe und auch der Harnsäure dauernd niedrig. Die Harnsäureretention ist bei der sekundären Gicht nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Schlackenretention. Durch pharmakologische Agentien ist bei der primär konstitutionellen Gicht die Harnsäurekonzentration im Urin zu beeinflussen (Atophan und seine Derivate, Ergotamin). Bei der sekundären Gicht ist die Konzentration ziemlich starr und pharmakologisch weniger beeinflussbar. Auch die primäre konstitutionelle Gicht kann bei sehr langer Dauer zu anatomischen Veränderungen der Niere führen. Es kann sich auch bei der primären, konstitutionellen Gicht im Endstadium eine Gefäßschrumpfmilch finden, es ist aber nicht die Regel, daß die funktionelle Nierenschwäche zu einer anatomischen Veränderung der Niere führen muß. Siehe S. 209 die Krankengeschichten und Stoffwechselkurven, aus denen eindeutig die hier besprochenen Anschauungen sich ableiten.

Wir haben gesehen, daß bei der primären, konstitutionellen sowie bei der sekundären Gicht eine Anreicherung der Saft mit harnsaurem Natron statt

gewisse in der Zusammensetzung des Knorpel- und Sehngewebes begründete

und das auskristallisierende harnsaure Natron einen Anfall auslöse, hat sich nicht als zutreffend erwiesen. His<sup>213</sup> wie auch Minkowski<sup>214</sup> konnten zeigen, daß das Ausrückstallisieren von Uraten die Nekrose verursacht und nicht umgekehrt. Das Charakteristische des Gichtanfalles ist eine lokale entzündliche Schwellung, die mit stärksten Schmerzen plötzlich einsetzt. Unmittelbar vor dem Auftreten des Gichtanfalles sinkt die Kurve der endogenen Harnsäureausscheidung. Charakteristisch für diese Kurve ist, daß sowohl die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Harnsäure als auch die prozentuale Konzentration im Urin stark zurückgeht. Unmittelbar nach dem Anfall, d. h. bereits im Abklingen des Anfalls, setzt eine Ausschüttung von Harnsäure ein, die im wesentlichen durch Diurese, aber auch durch eine Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Urin bedingt ist. Hierbei kann die Konzentration der Harnsäure im Urin hoher sein als in anfallsfreien Perioden. Nach dieser kurzen, meist nur 1–2 Tage dauernden Steigerung der Harnsäurekonzentration setzt abermals ein starkes Zurückgehen der Harnsäurekonzentration im Urin ein.

Schwankungen der Harnsäurekonzentration im Urin können ausgelöst werden erstens durch eine Veränderung im Angebot d. h. durch Veränderungen der Harnsäurekonzentration im Blute, zweitens durch nervöse Einflüsse, welche die Sekretionstätigkeit der Niere beeinflussen. Für den Gichtanfall kommt das erste dieser beiden Momente in Betracht, wenn es sich um plötzlich starke exogene Zufuhr von purinhaltiger Nahrung handelt. Briesmahlzeit, Genuß von Ganslebern kann einen Anfall auslösen. Wir sehen aber auch Anfälle auftreten, bei denen ein vermehrtes Angebot an Harnsäurebildnern nicht vorausgegangen ist, hier können nur endogene Einflüsse, die wohl mit dem Sekretionsvorgang der Niere im Zusammenhang stehen dürften, ursachliche Bedeutung haben. Ich brauche nicht zu erwähnen, daß diese Anfälle, die bei Gichtkranken gezeigt wurden, durch eine unregelmäßige Nahrungsaufnahme, besonders im Tonischen, hervorgerufen wurden, haben in

hervorragendem Maße die Harnsaureausscheidung momentan zu beeinflussen ist nun bei der Gicht die Harnsaurekonzentrationsfähigkeit (ob primär durch eine krankhafte Veränderung der die Nierenzelle versorgenden Nerven oder

system ausgelöst werden hervorgerufen. Ich möchte aber nun nicht behaupten, daß die durch Schwankungen im Tonus des vegetativen Systems hervorgerufenen Konzentrationsänderungen der Harnsaure im Urin und die damit verbundene momentane Retention die alleinige Ursache des akuten Gichtanfalles sind. Wir wissen, daß derartige Tonusänderungen im vegetativen System immer mit einer Verschiebung der im Serum gelösten Salze und der für die Lösungsbedingungen des harnsauren Natriums besonders wichtigen Anionen ( $\text{Ca}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Na}$ ) verbunden sind. Besteht nun durch die gichtische Konstitution eine verschlechterte Harnsaureausscheidung und demzufolge eine dauernde Urikämie, so kann eine momentane Tonusänderung im vegetativen System eine Steigerung der Urikämie zur

..

maßen als ein Gewitter im vegetativen System!

In neuester Zeit spricht Gudzent in seiner Abhandlung über Gicht und Rheumatismus die Auffassung aus, daß der ganze Komplex der Gicht als allergisches Syndrom aufzufassen sei. Die All - - -

hypothetischen Gichtstoff ausgelöst

zents den gesamten gichtischen Kom

keiner Weise beipflichten kann, so möchte ich doch hervorheben, daß gerade beim akuten Gichtanfall, wie bei allen Anfallskrankheiten, wie dies mit anderen Worten oben bereits ausgeführt wurde, allergische Momente eine Rolle spielen.

von

anfall

zustände des vegetativen Systems in ihrer Auswirkung auf die Urikämie zu deuten. Damit wäre der ganze Komplex des gichtischen Syndroms, niedrige Harnsaurekonzentration im Urin bei hoher Harnsaurekonzentration im Blut, wie auch der akute Gichtanfall, unter den gleichen ätiologischen Gesichtspunkten zu deuten versucht.



Arthritis-mus  
Anfallskrank-  
heiten

Zweifellos treten krankhafte Tonusveränderungen des vegetativen Systems nicht in dem Gesamtgebiet der vegetativ innervierten peripheren Organe in Erscheinung. Es müssen hier krankhafte Zustände einzelne Regionen dieses Systems isoliert betreffen. Es scheint fast, als wäre das Bindeglied all der Krankheiten, welche die Franzosen als Arthritis-mus bezeichnen — Asthma, Gicht, Urticaria, gewisse Ekzeme — die regional verschiedenen auftretende Auswirkung krankhafter Erregungszustände vegetativer Organe. Das Merkwürdige dieser ganzen Gruppe von Krankheiten ist das anfallsweise Auftreten. Für jede dieser Krankheiten kennen wir endogene und exogene Ursachen. Ein Asthmaanfall kann bei der gleichen Person ebenso durch die Anwesenheit bestimmter pflanzlicher Miasmen in der Luft als durch einen momentanen Schreck ausgelöst werden. Ein Gichtanfall kann sich unmittelbar nach einer fleisch und alkoholreichen Mahlzeit melden, als auch durch ein auf das gichtische Gelenk einwirkendes körperliches Trauma bedingt sein. Bei diesen Anfallskrankheiten ist die Materna peccans, seien es pflanzliche Miasmen, sei es die Harnsaure oder andere endogen entstandene Stoffwechselprodukte, ständig vorhanden. Trotzdem tritt die Krankheit selbst nur in sehr weiten Zwischenräumen in Anfällen auf. Diese Erscheinung kann eben nur gedeutet werden in dem wechselnden Ansprechen des vegetativen Substrates. Das Konzentrationsvermögen der Niere für die Harnsaure ist der meßbare Indicator, die empfindlichste Teilfunktion dieses vegetativ innervierten Organes. Obgleich bei der primär konstitutionellen Gicht das Konzentrationsvermögen für die Harnsaure meistens dauernd herabgemindert ist, kommt es doch entsprechend dieser unserer Auffassung der Krankheitsgenese zu zeitlichen Schwankungen, so daß man auch bei der primären konstitutionellen Gicht Zeiten relativ guten Konzentrationsvermögens für die Harnsaure finden kann. Das Charakteristische aber bleibt die vegetativ bedingte Schwankung, die unmittelbar dem Anfall vorausgehende Depression, mit der dem Anfall folgenden Steigerung der Konzentration.

Wir wissen aber nicht, was diese temporären Schwankungen des vegetativen Systems, die noch dazu lokal begrenzt sind und sich nur an gewissen Organen auswirken, beim Asthma an den Bronchien, bei der Gicht an den secernierenden Nierenepithelen verursacht oder auslöst. Die Harnsaureretention und die Tophusbildung sind die Folge einer Funktionsstörung der Niere, deren auslösendes Moment bei der primären konstitutionellen Gicht wir mit dem Namen konstitutionelle oder ererbte Minderwertigkeit belegen. Wir müssen uns aber darüber im klaren sein, daß wir hinter dem Wort „konstitutionell“ unsere eigentliche Unkenntnis der wahren Ursache einer Funktionsstörung verbergen.

#### D. Klinik der Gicht (Arthritis urica).

Das Wort „Gicht“ als Krankheitsbezeichnung ist neueren Ursprungs (13. Jahrhundert Radulfe<sup>233</sup>) und leitet sich wohl von dem lateinischen Wort „gutta“, der Tropfen ab. Die Einführung dieses Wortes stammt aus den Zeiten der Humoralpathologie, wo man eine fehlerhafte Absonderung derartiger „Tropfen“ aus den Körperflüssigkeiten annahm. Die älteren Krankheitsnamen sind griechischen Ursprungs: „Podagra“, „Chiragra“, „Tollere nodosum nec sit medicina podagram“ Ovid, Ep. ex Ponto, 1, 3, 23. „Tollere nodosum nec sit“ Bereits die Ägypter und Araber wußten um diese Krankheit, obgleich nicht mit Sicherheit festzustellen ist, wie weit bereits damals chronische Arthritiden mit der richtigen Gicht zusammengeworfen wurden. Die Feststellung von Gelenkveränderungen an ägyptischen Mumien sagt nichts über das Vorkommen von Gicht bei den Ägyptern, im Gegenteil, es wird behauptet, daß gerade die

Geschichtliches  
über die Gicht

zu Zeiten ihres Aufstieges bei einfacher Lebensweise von der Krankheit verschont waren während zur Zeit des Verfalles bei Überhandnehmen von ausschweifender Lebensweise von Luxus und Vollerei die Gicht eine Begleiterscheinung der Dekadenz des Volkes sei. So wird behauptet daß zur Zeit des römischen Verfalles sogar die Frauen die von der Gicht relativ verschont bleiben, infolge der Ausschweifungen in stärkerem Maße von der gichtischen Krankheit befallen wurden (Seneca<sup>232</sup>). Es war schon damals beobachtet, daß in Zeiten schwerer

Erst in neuerer Zeit wo  
wird ein Zuruckgehen der  
Zeiten in England als eine besonders vornehme Eigenschaft gichtkrank zu sein.  
Die Gicht ist die Krankheit des Wohlstandes und des upprigen Lebens. Diese Erkenntnis geht durch alle

Im Wandel der Zeiten  
Gicht außerordentlich gerind  
glaubte man daß das Gicht  
schaften zuschrieb das gichtische Gift an den Körper secerniere. Die spätere humoralpathologische Ansicht der Griechen sah in der Gicht eine besondere humoral entstehende Erkrankung die durch eine krankhafte Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten verursacht sei. Die medizinischen Schriften erschöpfen sich in der Beschreibung der sehr gut beobachteten gichtischen Zustände (Aretaeus v. Cappadocien<sup>233</sup>) ohne näher auf die wahre Ursache der falschen Mischung der Säfte einzugehen lediglich die Vollerei wird für das Zustandekommen der Dyskrasie angeschuldigt. Caelius Aurelianus<sup>234</sup> machte als erster auf die Erblichkeit dieser Krankheit aufmerksam. Im Mittelalter be

ten<sup>235</sup> und de Haën<sup>236</sup> meinen  
fehlerhaften Säftemischung sei  
Gicht brachte der große schottische  
als erster das konstitutionelle Mor  
outcome of a peculiar bodily con  
of the nervous system". In dem  
knoten vorhandene

Fast gleichzeitig  
schen Stralsund eine von ihm in Harnsteinen gefundene Säure die er Harnsäure nannte. Durch den Nachweis der  
menten (Wollaston<sup>197</sup> 1797) war die Be  
wonnen. Merkwürdigerweise konnten sich  
Gicht bei den damaligen Ärzten nicht durchsetzen. Die falsch interpretierte

Cullensche Lehre beherrschte das Feld, und man glaubte, die Harnsäureablagerungen seien ein mehr zufälliges Ereignis, sogar der bedeutende Anatom Henle<sup>234</sup> (1847) sah in den Harnsäureablagerungen mehr etwas Zufälliges und glaubte die Ursache der Gicht mehr in einer zentralen nervösen Störung zu suchen. Die Brücke von der genialen Intuition Cullens zu den tatsächlichen Feststellungen Wollastons konnte damals nicht gefunden werden. Als im Jahre 1860 der ältere Garrod<sup>203</sup> im Blute des Gichtkranken harnsaures Natron nachwies, war die Grundlage geschaffen, die Zusammenhänge der Gichtpathologie zu ergründen. Garrod war der erste, der auf die Bedeutung der Niere für das Zustandekommen der Gicht hinwies. Garrod glaubte, daß eine anatomische Schädigung der Niere die Ursache der Harnsäureretention sei. Er sah in der anatomischen Veränderung der Niere die Ursache der Gicht. Wie so oft in der Medizin, wurde auch hier beim Auffinden einer neuen Tatsache, die einen Teil des Krankheitsgeschehens erklärt, die Neuerkenntnis einseitig übertrieben und gewertet und dadurch die Zusammenhänge verloren. Die Harnsäure wird nun

ber nicht die Ursache,  
Teil zu beweisen ver

sucht, daß die Gicht durch eine verminderte oder zeitweise verminderte Fähigkeit der Niere, die Harnsäure in den Urin zu konzentrieren, verursacht ist. Diese Partialfunktionsstörung der Niere dürfe letzten Endes vom Nervensystem abhängig sein, so daß die Störung nicht zuletzt in der Niere selbst als in den ihr übergeordneten die Funktion auslösenden nervösen Organen zu suchen ist.

Klinik der Gicht

Wir unterscheiden eine primäre konstitutionelle Gicht und eine sekundäre Gicht. In dem Vorausgehenden haben wir zu zeigen versucht, daß die Ursache der primären konstitutionellen Gicht in einer Störung des Harnsäurekonzentrationsvermögens der Niere begründet ist. Das Vermögen die Harnsäure zu konzentrieren, unterliegt bei der primären Gicht starken temporären Schwankungen ist aber meist an der unteren Grenze der Norm. Die anderen Funktionen der Niere (Harnstoffausscheidung, NaCl Ausscheidung usw.) sind bei der primären konstitutionellen Gicht sehr lange Zeit ungestört.

Die sekundäre Gicht ist im Gegensatz zur primären Gicht keine isolierte Funktionsstörung. Die sekundäre Gicht wird durch eine schwere organische Veränderung der Niere, meist entzündlicher Art, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht sind alle Funktionen der Niere betroffen. Neben der Retention von Harnsäure tritt auch eine Retention von anderen Stoffen auf. Die Ursache der sekundären Gicht ist

ist das chronische Nierenleiden das Primäre, die Harnsäureretention und die gichtische Ablagerung das Sekundäre. Die sekundäre Gicht tritt als Komplikation eines schweren organischen Nierenleidens, meist bei Schrumpfnieren in Erscheinung.

### 1 Primäre Konstitutionelle Gicht

Der akute  
Gichtanfall

Den akuten Gichtanfall der primären, konstitutionellen Gicht hat der große Gichtkenner Sydenham<sup>235</sup>, den Garrod als den englischen Hippokratens bezeichnet und der selbst ein Opfer dieser Krankheit war, so klassisch an sich beschrieben, daß ich seine Darstellung, als für alle Zeiten musterhaft gilt (nach Garrod, S 20, nach Umber<sup>236</sup>) zitieren möchte.

Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalls waren Indigestionen und Kruditäten des Magens, an

Rist Ferse und Knochel schmerzten seltener Der Schmerz gleicht dem einer

und reißend bald nagend bald druckend und einschnurend Der leidende Teil war so empfindlich daß er weder das Gewicht der Bettucher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte Die Nacht war peinlich schlaflos und höchst unruhig Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile der Kranke versuchte vergebens durch Lageveränderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen dieser Nachlaß folgte erst am Morgen des nächsten Tages und eine solche Zeit ist erforderlich zu dermäßigen Digestion der Materia peccans Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission die er irrtümlich

ist so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten zwei Tage fort exacerbirt gegen Abend und remittirt gegen Morgen Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen Je heftiger der Schmerz in dem einen desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die Materia peccans so reichlich daß der eine Fuß zu ihrer Auscheidung nicht ausreicht die Krankheit befallt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit doch gewöhnlich einen nach dem anderen Nachdem sie beide Füße befallen hat werden die Anfälle sowohl hinsichtlich

dreimonatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei das ist ein Irrtum er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen von diesen ist je ler spätere milder

Als die ersten zwei Monate waren im hohen

g  
d

rotes Schiment Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Cetränke Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit allgemeines Frosteln gegen Abend Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls Wenn der

Anfall schwindet juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zurück und zw im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kurzer sein wenn der Anfall heftig war so wird der nächste Anfall nicht eher als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen

So weit Sydenham<sup>123</sup> Der akute Anfall muß sich nicht immer durch Vorboten ankündigen Er kann auch plötzlich ohne jegliches körperliches Unbehagen aus heiterem Himmel einsetzen

Ursachen des  
akuten Gicht-  
anfalls

Direktor G 43 Jahre alt nie krank körperlich von athletischer Gestalt Abends körperliches Unbehagen ab Verspürte in der großen Zehe der rechten Fußgelenke Schmerzen die sich bis zum Morgen hinziehen kann nicht mehr auftreten Am Morgen kommt der Patient mit einer großen Zehe Blutharnsäure 7 mg %

Urinharnsäure 4 mg %. Über den weiteren Verlauf dieser besonderen Gichtattacke wird später noch berichtet s S 203

Der akute Gichtanfall wird bisweilen durch ein äußeres Trauma ausgelöst

Es wird berichtet daß auch Erregungszustände starke berufliche Aufregung einen akuten Anfall auslösen können Auch sollen fieberhafte Krankheiten Veranlassung zu akuten Anfällen bei Gichtkranken geben A Fraenkel berichtet durch H Doll von fünf Gichtkranken die bei Ausschwemmung cardialer Odeme Anfälle bekommen haben Einen besonders charakteristischen Anfall nach der Lösung einer Pneumonie konnte ich bei einem älteren Arzte beobachten Die bei der Lyse der Pneumonie vermehrte endogene Harnsäure führte hier unmittelbar den akuten Anfall herbei

Sanitätsrat Go wurde in die Klinik wegen Pneumonie des rechten Unterlappens aufgenommen Der 65jährige Patient kranke am 8 Tag der Lungenentzündung Am gleichen Tag typischer Gichtanfall am frühen schon mehrmals gichtisch erkrankten Großzehengelenk

Das Aussehen des akut befallenen gichtischen Gelenkes gleicht dem einer Phlegmone gegenüber der akuten Gelenkentzündung infektiöser Natur ist bei der gichtischen Entzündung die Farbe der Haut nicht rosa sondern meist livid verfarbt Die Haut ist prall gespannt papierdünn so daß infolge gleichzeitig vorhandenen entzündlichen Ödems bei nur oberflächlicher Betrachtung der Eindruck eines Krank

monie unter Jucken ab meistens noch während die Entzündung besteht bildet sich an dem Nagel eine tiefe Kerbe aus so daß man manchmal an den Kerben der Nagel die Zeitabstände der Gichtanfälle bemessen kann Sehr oft wird auch der Nagel brüchig und geht ab

Die Dauer des akuten Gichtanfalls ist ganz unbestimmt Gewöhnlich sagt man der Anfall dauert nur einige Tage Die Schmerzhaftigkeit bleibe länger bestehen Dies ist nur bedingt richtig Höheres remittierendes Fieber besteht allerdings nur kurze Zeit Es kann bis zu 39° sich erheben es kann aber auch nur zu subfebrilen Temperaturen kommen Das Fieber geht in der Mehrzahl der Fälle nach einigen Tagen vollständig zurück während die schmerzhaftige Entzündung weiterbesteht und in wiederholten Exacerbationen wochenlang fortauern kann In der Regel spricht man dann von gehäuftten Anfällen ob

gleich eine Kontinuität vom ersten Anfallstag an besteht und nur das Fieber geschwunden ist. Ein derartiger Anfall kann sich über lange Zeit hinziehen, sofern nicht eine zweckmäßige Therapie den Anfall coupiert. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist während des Anfalls hoch. Verschiedentlich wird angegeben, daß unmittelbar vor dem Anfall die Blutharnsäure über das schon erhöhte Niveau noch weiter angestiegen ist. Im Anfall selbst sinkt die Blutharnsäure etwas. Der hochgestellte Fieberharn zeigt bei den schweren chronischen Gichtkranken auch im Anfall nur niedrige Konzentrationen der Harnsäure, während bei den ersten Anfällen die Harnsäurekonzentration im Urin sich noch zu normalen Konzentrationswerten steigern kann. Meistens geschieht aber auch bei den erstmals im akuten Gichtanfall erkrankten Patienten die Harnsäureausscheidung unmittelbar nach dem Anfall durch gesteigerte Diurese und nicht durch Erhöhung der Konzentration. Es wurde gegen unsere Auffassung, daß die Gicht durch eine isolierte Unfähigkeit, die Harnsäure zu konzentrieren, verursacht sei, angeführt, daß bei manchen Kranken gerade im Gichtanfall die Konzentrationsfähigkeit für die Harnsäure sich erhöht. Dies geschieht nur in den seltensten Fällen und beweist nur, daß funktionelle nervöse Momente mit abnormen und extremen Schwankungen für die Pathogenese der Gicht eine Rolle spielen.

betr.

erste

können die verschiedensten Gelenke und Sehnencheiden befallen sein. Es macht den Eindruck, als ob mehrere Gichtanfälle das primär befallene Gelenk bei späteren Anfällen nicht mehr mit einer akuten Entzündung reagieren lassen. Die Harnsäureablagerung macht an den mehrmals befallenen Gelenken bei jedem Anfall Fortschritte, ohne daß akute Erscheinungen aufzutreten brauchen, während frisch befallene Gelenke immer die Symptome des akuten Anfalles zeigen.

dem sch.

primär

Alle Gelenke, auch die Wirbelgelenke, das Sternoclaviculargelenk und die Hüftgelenke, können gichtisch erkranken. Einen ersten Gichtanfall sah ich in diesen Gelenken nie. Sie erkranken in der Regel erst dann, wenn die Gicht schon anderer

lenken kann.

lokalisieren. I.

hauptsächlich an den Weichteilen der Endphalanx der Finger gesessen haben. Hier sind auch späterhin direkt in den Weichteilen uratische Ablagerungen in Form kleiner Tophi zu erkennen.

Außer den beschriebenen Lokalisationen an Gelenken, Sehnencheiden und Muskulatur sollen anfallsweise gichtische Entzündungen auch an anderen Körperstellen vorkommen.

Gichtkranken auch

Zweifellos gibt es gi.

ne derartige Entz.

ein Gelenkanfall ist

sich mit jahrelangen

anderer Gelenke ko

einmal am

Erkrankung

Gelenke in.

ahneln bei der chronischen Gicht die klinischen Erscheinungen den Erscheinungen beim chronisch entzündlichen Gelenkrheumatismus. Die einzelnen Schübe sind hier wie dort mit Schmerzen, Entzündungen und subfebrilen Temperaturen begleitet. Nur der Entzündungserreger ist verschieden: hier die Harnsäure, dort das Bakterium.

Schüben die  
alle durch  
schwere Ver-

eines chronisch Gichtkranken wurden sich an der äußeren Form durch nichts von den Gelenken einer chronisch entzündlichen Arthritis unterscheiden, wenn nicht die Tophusbildung im periartikulären Gewebe oder in der Muskulatur dem betroffenen Gelenke ein besonderes Gepräge geben würde. Die von außen

äußerlich der chronischen  
Auf die spezielle  
im Knochen soll



Abb. 50  
Gichtperlen am Helix und Anthel



Abb. 53 Multiple Harnsäureabsagerungen  
in der Ohrmuschel

weiter unten bei der Röntgendiagnose der Gicht eingegangen werden. Hier sei nur hervorgehoben, daß wir in gleicher Weise wie beim chronischen Gelenkrheumatismus bei der Gicht periarthritische und ostearthritische Veränderungen haben, die anatomisch gleichartig zu sein scheinen. Die chronische Gicht kann durch ihre schwere anatomische Veränderung der Gelenke zu Beschwerden und richtigen Schmerzanfällen führen, ohne daß ein neuer Anfall die Ursache der Beschwerden zu sein brauchte. Hier steht dann das Bild der schweren Arthritis deformans im Vordergrund des klinischen Bildes; die Gicht als Ursache tritt in der Erscheinung bei diesen Formen zurück.

Entzündung des  
Tophus

von Natriumurat bildet sich meist  
weggezogen sind. Die Haut  
ein oder mehrere gelbliche  
weiße bis zu erbsengroße Knoten durch die dünne Haut hindurch. Manchmal  
kommt es zu einem Zusammenfließen dieser Knoten zu einem größeren  
Knoten, der erweicht und Fluktuation zeigen kann. Sehr oft bricht dann der

erweichte Knoten nach außen durch es entleert sich eine breiige weiße kalkartige Masse. Achtet der Kranke auf diese ständig secernierende Tophusfistel nicht so kommt es zur Sekundärinfektion zum Gichtgeschwür. Derartige infizierte Tophi müssen abgetragen werden da sie selten spontan ausheilen. Die entleerten Massen bestehen aus harnsaurem Natron (Abbildung S 223). Man soll sich hüten Tophi der Schleimbeutel oder Sehnenscheiden zu eröffnen da meistens Fisteln zurückbleiben die in das Gelenk durchbrechen und infolge Mischinfektion zur Vereiterung des Gelenkes führen können. Infolge der Ein-

nommene Sechsflossstellung der Finger, welche auf kapsulären Veränderungen der Phalangealgrundgelenke beruht ist für die Arthritis urica nicht pathognomonisch.

Als Stigma der Gicht gilt der Ohrtophus eine kleine weißliche Perle am Helix der Ohrmuschel. Es können mehrere derartige Perlen die auch an anderen Stellen des Ohres sitzen können vorhanden sein. Alle Tophi am Ohr sind auf ihrer Unterlage verschieblich und können dadurch von den zur Verwechslung Anlaß gebenden Mißbildungen des Ohrknorpels unterschieden werden. Ein Ohrtophus kann ohne Gefahr der Infektion zu diagnostischen Zwecken geöffnet werden. Die entleerte breiige Masse zeigt unter dem Mikroskop einen Brei von feinen buschelartig angeordneten Nadeln. Die Murexidprobe bestätigt daß diese Nadeln harnsaures Natron sind. Der Ohrtophus ist bei weitem nicht bei allen Gichtkranken vorhanden. Wenngleich der zweifelsfreie Nachweis eines Tophus am Ohr die Diagnose einer gichtischen Erkrankung erleichtert so kann aus dem Fehlen des Ohrtophus für oder gegen die Diagnose Gicht wenig gesagt werden.

Mit dem gichtischen Tophus können Knoten im periartikulären Gewebe und auch in der Muskulatur beim chronisch schleichenden Gelenkrheumatismus

Differential-  
diagnose des  
Gichtknoten

verwechselt werden. Die Prädisloktionsstellen dieser rheumatoiden Knoten sind der Ellenbogen und der Handrücken. Sie fühlen sich wie ein Gichtknoten körnig und hart an ihr Substrat ist aber nicht die Ablagerung von Harnsäure oder Kalksalzen sondern eine harte Nekrose aufgefärbten kollagenen fibrösen Gewebes mit starker proliferativer Zellvermehrung die wallartig die fibrose Nekrose umgibt (Abb 54—57). Auch knotchenartige Verdickungen an



den Phalangen die bei Kindern häufig bei Frauen auftreten sind als gichtische Tophi gedeutet worden. Diese Knoten welche zuerst Heberden<sup>21</sup> beschrieben hat haben mit der Arthritis urica gar nichts zu

Heberden-  
Knoten



tun Wir finden sie bei Frauen im Klimakterium besonders häufig (Abb 58) Die Heberdenschen Knoten können zwar isoliert auftreten, sind aber auch die Teilerscheinung einer allgemeinen Gelenkerkrankung, die mit großer Wahrscheinlichkeit mit regressiven Veränderungen an den männlichen Geschlechtsorganen nur in beschränktem Maße in höherem Alter festzustellen sind Die anatomischen Veränderungen bei den Heberdenschen Knotchen sind Exostosen und osteophytartige Wucherungen



Brogsitter<sup>238</sup> hat in neuester Zeit Veränderungen an den Gefäßen als wesentlich für die Heberdenschen Knoten angesprochen Aus dem Gesagten läßt sich schließen daß die Heberdenschen Knotchen mit der Harnsäure nichts zu tun haben Trotzdem erscheint es durchaus verständlich daß auch bei Gichtkranken, besonders bei gichtkranken Frauen im Klimakterium, Heberdensche Knotchen, allerdings nicht im Zusammenhang mit der gichtischen Grundkrankheit, auftreten können

Bei der Calcinosis universalis (s S 603) findet man ebenfalls Knoten die mit Gichtknoten verwechselt werden können Die Verwechslung ist deshalb besonders leicht, weil aus diesen Knoten ähnlich wie bei der Gicht sich weißliche Massen entleeren können Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber keine

Nach  
saurer

Störungen  
die mit der Gicht  
in Zusammenhang  
gebracht werden können  
zu

get  
nicht

Gicht, die „zurück  
zu

des Gichtanfalles prämonitorische Symptome von seiten des Magen-Darm Kanals Späterhin sprach man direkt von einer Magen-Darm Gicht, die sich in Darmkoliken, Durchfällen und Erbrechen als Äquivalente für den Anfall

einstellen können. Obwohl es durchaus verständlich wäre, daß durch die abnormen Erregungszustände im vegetativen System die wir als eine der Hauptursachen der primären konstitutionellen Gicht angesprochen haben auch Störungen der Darmfunktionen gleichsinnig der Störung der Nierenfunktion ausgelöst werden können so sind doch die präzisen Angaben in der Literatur über derartige gichtische Krampfzustände des Darmes sehr spärlich. Umber<sup>12a</sup> berichtet von solchen Kranken und auch Ebstein<sup>12b</sup> hat ein Alternieren mit dyspeptischen Magensymptomen zu beobachten geglaubt. Ich hatte nie Gelegenheit derartige Darmsymptome bei Gichtkranken

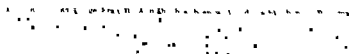


Abb 56 Rheumatismus nodosus.

kranken beschrieben wurden auf Kosten der Medikation zu setzen sind. Heute wo die Tinct. colchici



Abb 57 Rheumatismus nodosus. Gleicher Fall wie Abb 56



nur mehr selten angewandt wird und an ihre Stelle reinere Präparate getreten sind auch die Angaben über Magen-Darm-Beschwerden nahezu verschwinden. Es wäre nicht verwunderlich wenn ein Zusammenhang der selten

denden  
und vor  
Die

hritismus

wisse Arten von Ekzemen, Ischias, Hypertension (sogar Arteriosklerose!) Migräne, Asthma bronchiale zusammen. In der Tat finden wir bei aufmerksamer Anamnese in der Familie von Gichtkranken Angaben, die eine Verwandtschaft dieser Krankheitsgruppe anzudeuten scheinen. Das Bindeglied, welches diese Gruppe zusammenhalten konnte, ist sicherlich nicht die verminderte Fähigkeit, Harnsäure auszuschcheiden. Mit M. Weinschenk konnte ich<sup>128</sup> zeigen, daß Kranke dieser Gruppe (natürlich mit Ausnahme der Gicht) die Harnsäure im Urin wie Gesunde zu konzentrieren vermögen. Merkwürdigerweise bekam aber mancher dieser Kranken auf die Harnsäureinjektion anfallsweise Manifestationen der jeweiligen Beschwerden, so bekam einer der Kranken einen Asthmaanfall, der andere eine Verschlimmerung seines Ekzems, und wieder ein



Abb 58 Heberdensche Knötchen

anderer einen Migräneanfall. Nicht die Harnsäure als chemische Substanz ist es, welche die einzelnen Anfälle bei diesen Krankheiten auslöst, sondern die

die der vegetativen Innervation, welche durch den meistens nicht spezifischen Reiz zum Krankheitsanfall Veranlassung gibt. Das Moment, welches die Gruppe des Arthritismus verbindet, dürfte die krankhafte Reaktion des vegetativen Systems in den einzelnen Organen sein. Das Moment, welches die einzelnen Krankheiten dieser Gruppe trennt, ist einerseits die Tatsache, daß der krankhafte vegetative Tonus jeweils nur in einem Organ, also lokal begrenzt, sich kundgibt; andererseits, daß die exogenen und endogenen Reize, welche Anfälle auslösen können, bei den einzelnen Krankheiten dieser Gruppe verschieden sind (allergische Reaktion). Das familiäre Vorkommen der Krankheitsbilder dieser Gruppe ist nichts Ungewöhnliches, jedoch dürfte das altermerende Auftreten dieser Anfallskrankheiten an einer Person äußerst selten sein (Krankheitsgeschichte eines Arztes F. Umber<sup>129</sup> S. 434). Obgleich zugegeben wird, daß etiologisch gewisse gemeinsame Momente bei diesen Krankheitsbildern vorhanden sind, so ist doch die Kausalität jeder dieser Krankheitsbilder eine besondere. Aus diesem Grunde mochte ich durch den Begriff des Arthritismus das gichtische Syndrom nicht verwischen und die

primäre konstitutionelle Gicht als streng zu differenzierende Krankheitseinheit betrachtet wissen

ann  
erläuter  
der Hs

zure nicht die Substanz', welche für die Blutdruckerhöhung, d. h. für die Gefäßkontraktion ausschließlich verantwortlich zu machen ist. Wir können nur sagen, daß wir bei der Gicht relativ häufig Gefäßveränderungen finden, und daß besonders bei den Endzuständen der primären konstitutionellen Gicht eine Gefäßschrumpfnere (arteriosklerotische Schrumpfnere) festgestellt wird. Ein etiologischer Zusammenhang mit der Arteriosklerose besteht sicher nicht, wenigstens auch manchmal in arteriosklerotischen Geschwüren der Gefäßwand. Ablagerungen von Natriumurat gefunden wurden. Das Natriumurat befindet sich eben im Blute nur zum Teil in molekularer Lösung und wird sich niederschlagen wo nekrotisches oder in seiner Vitalität herabgesetztes Gewebe als Kristallisationskern wirkt. Ebenso wenig wie man von den Cholesterinen und anderen Lipiden sagen kann, daß ein etiologischer Zusammenhang zwischen ihnen und den Gefäßwandveränderungen besteht, ebenso wenig kann man auch das harnsaure Natrium dafür verantwortlich machen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Gicht und Gefäßveränderungen im Sinne der Gull- und Suttonschen arterio capillary fibrosis (Arteriosklerose) in den Endzuständen recht häufig zusammen vorkommen. Der etiologische Zusammenhang der beiden Erscheinungen ist meiner Ansicht nach nicht in der Harnsäure als *Materia peccans* zu suchen, als vielmehr in der abnormen Reaktion der Gefäße, die einerseits am Gefäßsystem zu sichtbaren anatomischen Veränderungen führen kann, andererseits an bestimmten Organen, bei der Gicht an der Niere zu Funktionsstörungen Veranlassung gibt.

In der Literatur spricht man von einem Gichtherz. Bereits bei den ersten Anfällen bemerkt der Kranke Sensationen am Herz, Oppressionsgefühle, Herzklopfen. Extrasystolie kann man im Gichtanfall beobachten. Im Verlauf der Erkrankung sind Vergrößerungen des Herzens nichts Seltenes. Auch Veränderungen der Coronargefäße und der ganze Symptomenkomplex der Angina pectoris können abgeleitet werden. Man kann die Gicht am Herzen als *Arthritis (Nekrose) am arteriellen* aber nicht durch Erkrankungen der Gefäße in ihren klinischen Erscheinungsformen noch in ihrem anatomischen Substrat eine Sonderstellung einnehmen.

Diese Auffassung gilt nicht von gewissen Krankheitserscheinungen, die bei der Gicht am venösen System beobachtet werden. In alten Gichtbüchern wird der gichtischen Phlebitis eine spezifisch gichtische Pathogenese zuerkannt. Dies ist besonders bemerkenswert, da in der neueren Gichtliteratur nur mehr außerordentlich selten und fast nebensächlich von der gichtischen Phlebitis gesprochen wird. Ich selbst hatte einmal Gelegenheit, eine derartige Phlebitis gleichlaufend mit dem ersten Gichtanfall zu beobachten.

Direktor G. bekam im Anschluß an einen kulmarischen Fieber im Auto einen Gichtanfall am Großzehengelenk. Am anderen Tag Medikation von Atophan und Colicin.

Merk dreimal täglich 1 Pille a 1 mg Colchicinum  
 im Großzehengelenk nahezu verschwunden Rötung  
 2 Tag klagt Patient über Schmerzen am Damm,  
 steigern sich die Schmerzen am Damm Die Ver-  
 dicke harte Stränge gleichzeitig ist am rechten Oberschenkel und am linken Oberarm  
 Rotung aber die Venen  
 nge, welche die Dicke  
 die Infiltration der  
 darüberliegenden Haut  
 Darauf ein spontanes  
 Gichtanfall im Groß-  
 Wiederauftreten der  
 phlebitischen Infiltration an den gleichen Stellen, hinzu kamen noch beide Oberarme und  
 Oberschenkel Am rechten Oberarm zeigte sich dieses Mal um die phlebitische Infiltrat  
 auch eine diffuse Entzündung der Haut, die außerordentlich schmerzhaft war Auf das

noch 14 Tage lang zu fühlen

Besonders charakteristisch für die gichtische Phlebitis erscheint mir die  
 Infiltration der gesamten Venenwand, man möchte eher von einer Periphlebitis  
 urica als von einer Endophlebitis sprechen Daß aber auch eine Endophlebitis vor-  
 handen ist, zeigt sich an der Infiltration der Venenwand in der Lunge bei dem Kranken  
 , daß der Kranke selbst einen  
 Colchicinmedikation annahm

Ich selbst konnte mich dieses Eindruckes auch nicht erwehren obgleich ich  
 dieses Bedenken mit aller Vorsicht registrieren mochte Zu erwägen ist aber,  
 daß man die Phlebitis urica früher, zur Zeit, wo fast nur Colchicin in nicht  
 einwandfreien Präparaten mediziert wurde, eine nicht seltene Begleiterscheinung  
 der Gicht gewesen ist, während sie heute, wo man seltener und dann nur reines  
 Colchicin verabreicht, kaum mehr zur Beobachtung gelangt Im Anschluß an  
 diesen vermeintlichen Zusammenhang von Colchicin und Phlebitis urica habe  
 ich einen Affen allmählich mit Colchicin (innerhalb drei Wochen) vergiftet Bei  
 dem Tier fand sich am Venensystem nichts Krankhaftes Ich mochte den Zu-  
 sammenhang von Phlebitis und Colchicin nach diesem Versuche nicht als er-  
 wiesen erachten und stehe trotz mancher Bedenken nicht an als Ursache der  
 Venenerkrankung eine uratische Entzündung als das Wahrscheinlichere zu halten

Respirations-  
organe und  
Gicht

Es ist nicht erstaunlich, daß sich im Knorpelgerüst des Kehlkopfes und in den  
 Bronchialknorpeln wie dies bereits von Virchow<sup>232</sup> und Litten<sup>232</sup> beschrieben  
 wurde, Ablagerungen von Natriumurat zeigen Diese Lokalisation der Urat-  
 ablagerung ist aber etwas sehr Seltenes Eine Uratablagerung in den Schleim-  
 häuten der oberen Luftwege, ja sogar im serösen Überzug der Lunge, in der  
 Pleura wird von Thost<sup>232</sup> erwähnt, dürfte aber zu den allergrößten Seltenheiten  
 gehören Theoretisch ist es denkbar, daß das harnsaure Natron auch hier zu  
 akuten Entzündungserscheinungen Anlaß geben kann, jedoch sind mir ein-  
 schlagige Beobachtungen nicht bekannt

Der eosinophile Katarrh (Catarrhe sec der Franzosen) und das richtige  
 Bronchialasthma sowie das Heufieber werden besonders in der französischen  
 Literatur mit der Harnsaure in ätiologischen Zusammenhang gebracht Dies  
 ist wie oben in der Auseinandersetzung des Begriffes des Arthritismus aus-  
 geführt wurde, nur bedingt richtig Die Harnsaure ist eben eine der vielen  
 exogenen und endogenen Substanzen, die bei diesen Anfallskrankheiten das  
 auslösende Moment darstellen kann Wenn es Weinschenk und mir<sup>229</sup> auch

gelingen ist, durch Injektionen von Natriumurat bei Asthmatikern Anfälle auszulösen, so zeigt doch die Ausscheidungskurve der Harnsäure bei diesen Kranken keine Veränderungen gegenüber gesunden Individuen. Eine Identität von Gicht und Asthma in dem Sinne einer verminderten Harnsäureausscheidung durch die Niere und einer konsekutiven Harnsäureretention in den Geweben ist abzulehnen. Die Beobachtungen von Arthur Mayer<sup>241</sup>, welche in gegen teiligem Sinne sprechen, kann ich nicht bestätigen.

Erkrankt ein Gichtiker an einer Pneumonie, so setzt meistens bei der Lösung der Pneumonie ein Gichtanfall ein. Die bei der Lösung der Pneumonie aus den Leukocytenkernen im intermediären Stoffwechsel massenhaft entstehenden

obachtungen, s. S. 196)

Ekzem und Urticaria werden sehr häufig als gichtische Äquivalente ange Gicht und Haut

es dürfte lediglich bei manchen an sonen gegenüber der Harnsäure eine sein, wie dies die Untersuchungen von

Die von Pulaj<sup>242</sup> gefundenen hohen Blutharnsäurewerte bei chronischem Ekzem, Urticaria, Psoriasis konnte ich nicht bestätigen. Hingegen konnte ich wieder

so, so daß man bei allmählichem Vorschieben des Nagels noch später den Zeitpunkt des Gichtanfalls bestimmen kann.

Die Beziehu-

trien worden  
kleine Ulceratio-  
zeichnet. Wenn

Gicht und  
innere Organe

hung durch diese sog. Harnsäure-  
en Erfahrungen scheint ein ätio-  
Bindehaut der Retina und des  
stehen. Dies trifft nicht zu bei  
gewissen Erkrankungen der Iris und der Sclera. Besonders typisch für die Gicht  
ist die Scleritis oder Episcleritis. Ich entsinne mich eines 60jährigen Malers,  
der seit seinem 30. Lebensjahr an Gicht litt, aber erst im Alter von 50 Jahren

gleichzeitig mit einem schweren Gichtanfall eine Episcleritis bekam. Diese Episcleritis rezidierte bei dem Patienten auch, ohne daß gleichzeitig Gichtanfälle an den Gelenken auftraten. Der gleiche Patient litt auch an einer Iritis, die nach Ansicht des Augenarztes wegen der Koinzidenz mit der zweifellos gichtischen Episcleritis auch als gichtische Iritis aufzufassen war. Gerade aber bei der Iritis scheint mir der Zusammenhang mit der Gicht besonders leicht mißdeutet zu werden, da die rheumatische Iritis eine häufige Begleiterscheinung nichtgichtischer Gelenkerkrankungen ist.

Beziehungen des  
Nervensystems  
zur Gicht

In der Besprechung der Theorie der Gicht haben wir die Beziehungen des vegetativen Systems zur Funktionsleistung der Niere und damit zur Ätiologie der Gicht besprochen. Es wurde an dieser Stelle bereits diskutiert, daß der schottische Arzt Cullen<sup>232</sup> Ende des 18. Jahrhunderts die gichtische Erkrankung auf eine Störung im Nervensystem zurückführte, daß aber diese richtige Intuition durch spätere Autoren (Duckworth, Scudamore, Henle) durch falsche Auslegung mißdeutet wurde. Zweifellos kann von Zentren im Zwischenhirn und der Medulla oblongata (Brugsch, Lewy und Dresel<sup>244</sup>) die Harnsekretion und damit auch die Harnsaureausscheidung beeinflusst werden. Es dürfte aber zu weit gehen, eine Beziehung zur gichtischen Störung in der Erkrankung der vegetativen Zentralorgane zu suchen, wenngleich eine Funktionsstörung der von dieser Endes mit der Niere letzten Eine gest. ing stehen dürfte retention durch Harnsaure vorrufen

Kopfs

können durch eine Urikämie ausgelöst werden. Hierher gehören auch die Neuralgien im Gebiet der peripheren Nerven, die nicht allzu selten als Begleiterscheinung einer primären Gicht auftreten können. Bei der sekundären Gicht, besonders bei der Bleigicht, kommt es zu schwerer Störung nervöser Organe, die nicht mit der gichtischen Harnsaureretention in ursächlichem Zusammenhang stehen. Es wird mit der Diagnose gichtischer Neuralgien sehr viel Mißbrauch getrieben. Eine gichtische Neuralgie

Gicht und en-  
dokrinen Organe

Gicht und Diabetes nahe Beziehungen bestanden, und daß sehr häufig beide

Auftreten beider Erkrankungen. Beide Erkrankungen weisen eine vegetativ bedingte Sekretionsstörung in dem einen Fall die verminderte Fähigkeit ein Hormon, das Insulin, zu produzieren, in dem anderen Fall die verminderte Fähigkeit, die Harnsaure auszuschcheiden, verursacht sein. Beide Funktionen sind aber etwas durchaus Verschiedenes. Gemeinsam ist beiden Funktionen nur eine Organe lokal eine endogene ge Funktions

schwachen gewisser Organe vererbbar sind

Außer diesem unsicheren endogenen Zusammenhang von Gicht und Diabetes besteht zweifellos eine von äußeren Umständen abhängige Beziehung beider

Erkrankungen. Eine übermäßige Belastung durch allzu große Nahrungszufuhr von Kohlenhydraten und Fleisch kann zur Ursache einer gleichzeitig gichtischen und diabetischen Störung führen. Meistens kommt bei den Vielessern noch reichlicher Alkoholgenuß hinzu, wodurch besonders der Gicht Vorschub geleistet wird. Auf diese Weise ist auch ein nicht allzu seltenes Zusammentreffen von Fettsucht und Gicht zu deuten. Es sind immer Mastfettstüchtige, bei denen die Gicht gleichzeitig mit der Fettsucht auftritt. Ich habe bisher noch nie eine Gicht bei einer rein endogenen Fettsucht beobachten können. Sehr nahe

im Blut und in den Geweben. Die Blutharnsäure ist beim Diabetes insipidus auch bei denjenigen Formen, bei denen das Kochsalz erhöht ist, nicht vermehrt. In der Literatur ist meines Wissens das gemeinsame Auftreten von Diabetes insipidus und Gicht nicht beschrieben. Erwähnt sei hier noch, daß bei Akromegalen sowohl die Gesamtmenge als auch die Konzentration der ausgeschiedenen Harnsäure im Urin erhöht gefunden wurde (Falta<sup>184</sup>, Thannhäuser und Curtius<sup>192</sup>, L. Krauß<sup>246</sup>).

Geschlecht und Alter

zur Arthritis urica bezweifeln zu lassen. Die Heberdenschen Knoten und charakteristischen Gelenkerkrankungen gehören eben wie schon ausgeführt wurde nicht zur Gicht. Die Ursache, warum Männer häufiger von Gicht befallen sind als Frauen, dürfte nicht durch endogene Momente (Geschlechtsdrüsen) hervorgerufen, sondern durch exogene Einwirkungen (übermäßiger Fleischgenuß, Alkohol) verursacht sein.

ste Gicht, die  
n auf dessen  
Erster Anfall  
Celenke und

Schleimbeutel mit Harnsäuretophi angefüllt waren. Je früher die Gicht auftritt, desto schwerer verläuft sie. In der Regel machen sich die ersten Erscheinungen der primären konstitutionellen Gicht in den dreißiger Jahren bemerkbar. Tritt die Gicht erstmals im höheren Alter auf, so handelt es sich meistens um eine sekundäre Gicht, die durch Arteriosklerose der Niere oder durch ein entzündliches Nierenleiden verursacht ist. Die Ansicht, daß geringe Arbeiter besonders zur Gicht disponiert sind, entbehrt einer tatsächlichen Grundlage.

Der Grundsatz ist beim Gichtkranken normal (Magnus Levy<sup>247</sup>). Es wurde bereits erwähnt, daß die Kombination von Gicht mit Mastfettstüchtigkeit sehr häufig ist, daß aber bei endogener Fettsucht die Gicht bisher nicht beobachtet wurde. Die Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel bei der Gicht zeigen, daß bei schwer Gichtkranken manchmal Zeiten von Stickstoffretention, d. h. positiver und Zeiten von Stickstoffausschwemmung, d. h. negativer Bilanz wechseln. Diese Erscheinung steht nicht mit einer Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels in Zusammenhang, sondern ist bei der sekundären Gicht durch die Niere verursacht.

Gesamtstoffwechsel und  
Gicht

In dem theoretischen Kapitel ist bei der Besprechung des Nucleinstoffwechsels ausführlich erörtert worden, daß der intermediäre Harnstoffwechsel ebenso



abläuft wie beim Gesunden, hier wie dort wird die Harnsäure als Endprodukt in gleicher Weise gebildet. Die Gicht ist keine Erkrankung des intermediären Purinstoffwechsels, sondern eine Störung der Harnsäureausscheidung (Thannhauser und Czorniczky<sup>211</sup>).

Bedeutung der Harnsäurebestimmung in den Geweben im Blut und im Harn für die Diagnose der Gicht

Seit Garrod der Ältere die grundlegende Feststellung gemacht hat, daß im Blute des Gichtkranken Harnsäure vorkommt, hat man durch die verfeinerte Methodik gelernt, die Harnsäure auch beim Gesunden im Blute nachzuweisen. Es zeigte sich, daß die Harnsäurekonzentration im Blute beim Gesunden 2 bis 4,5 mg% nach vorausgegangener dreitägiger purinarmer Kost beträgt. Beim Gichtkranken ist die Harnsäurekonzentration im Blute höher: 5—10 mg% sind bei der Gicht gelaufene Zahlen. Es werden aber auch höhere Werte gefunden. Umber<sup>125</sup> berichtet von einem Kranken, bei dem er 59 mg% Harnsäure im Blute beobachtet hat.

Harnsäurebestimmungsmethoden

An unserer Klinik haben sich die folgenden quantitativen Harnsäurebestimmungen am besten bewährt:

1 Bestimmung der Harnsäure im Blutserum modifiziert nach den Methoden von Folin, Benedict, Morris

Erforderliche Reagenzien

1 Arsenphosphorwolframsäure Reagens nach Benedict 100 g Natriumwolframat (Merck) werden in einem 2 Liter Erlenmeyerkolben in ca. 600 ccm dest. Wasser gelöst. 100 ccm 85proz. Phos. wird 20 Minuten

00 g reines, nicht  
g wird erst nach

2 Wochen langem Stehen verwendet

3 Harnsäurestandardlösung nach Folin 1 g reine Harnsäure (analytisch gewogen)

100 ccm  
n  
nd  
rt  
iz  
er

Lösung nach Folin,  
cm in ein 100-ccm  
unnt hat gibt man  
sphorwolframsäure

Man

etzt

pre

Ausführung der Bestimmung Der Harn wird so verdünnt daß 10 ccm ungefähr 0.15–0.30 mg Harnsäure enthalten (meist 1:20)

In je ein 100-ccm Meßkolbchen bringt man

20 ccm Verdünnungslösung 0.4 mg U

10 ccm 5proz Natriumcyanidlösung (aus der Burette!)

2 ccm Arsenphosphorwolframsäure Reagens

20 ccm des verdünnten Harnes

10 ccm 5proz Natriumcyanidlösung (aus der Burette!)

2 ccm Arsenphosphorwolframsäure Reagens

Mischen und Durchschütteln! Mit dest Wasser bis zur Marke auffüllen nochmals gut mischen und nach 5 Minuten langem Stehen im Kolometer vergleichen

Wenngleich die Ermittlung des Wertes der Blutharnsäure für die Diagnose Gicht von großer Bedeutung ist so darf man allein aus der Erhöhung des Blut

## M. L. 32 Jahre

| Datum | Blut |           |       |        | Harn |              |      |            |          |              | Urinmenge | Spez. Gewicht | Verordnung    |
|-------|------|-----------|-------|--------|------|--------------|------|------------|----------|--------------|-----------|---------------|---------------|
|       | U    | Kreatinin | NaCl  | B.V.   | U    | U Tagesmenge | NaCl |            | Gesamt N |              |           |               |               |
|       |      |           |       |        |      |              | g%   | Tagesmenge | mg%      | Tagesmenge g |           |               |               |
|       | mg%  | mg        | mg    | mg     | mg%  | mg           |      | in g       |          |              |           |               |               |
| VI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 80.96        | —    | —          | —        | —            | 1840      | 1008          |               |
| NI    | 8,0  | —         | —     | —      | 2,8  | 32.04        | —    | —          | —        | —            | 1878      | 1000          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 78.72        | —    | —          | —        | —            | 1787      | 1009          | 3×0.3 Atophan |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,2  | 79.38        | —    | —          | —        | —            | 1891      | 1010          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 3,4  | 67.32        | —    | —          | —        | —            | 1980      | 1010          |               |
| NI    | 9.55 | —         | —     | —      | 2,2  | 47.74        | —    | —          | —        | —            | 2174      | 1009          | 5×0.3 Atophan |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 6,2  | 108.5        | —    | —          | —        | —            | 1748      | 1010          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,2  | 82.32        | —    | —          | —        | —            | 1960      | 1010          |               |
| NI    | 7,55 | 5.2       | 580.0 | 84.942 | 2,2  | 45.54        | —    | —          | 438.75   | 9.071        | 2070      | 1009          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 88.0         | —    | —          | —        | —            | 2000      | 1010          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 75.24        | —    | —          | —        | —            | 1705      | 1010          | 3×0.3 Artosin |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 78.42        | —    | —          | —        | —            | 1780      | 1009          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 12,0 | 237.6        | —    | —          | —        | —            | 1944      | 1009          |               |
| NI    | 5.05 | —         | —     | —      | 36,1 | 675.2        | —    | —          | —        | —            | 1800      | 1010          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 93.28        | —    | —          | —        | —            | 2120      | 1009          | 5×0.3 Artosin |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 3,4  | 119.28       | —    | —          | —        | —            | 1424      | 1011          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 24,4 | 473.8        | —    | —          | —        | —            | 1860      | 1009          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 8,4  | 180.6        | —    | —          | —        | —            | 2148      | 1009          |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 4,4  | 88.0         | —    | —          | —        | —            | 2000      | 1009          |               |
| NI    | 5.05 | 5.6       | 610.0 | 67.392 | 4,4  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 6.0  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 5.2  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 16,1 | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 18,0 | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 12,0 | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | 7,55 | 3.4       | 660.0 | 70.2   | 8,1  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 6,02 | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 12,4 | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 8,4  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | 7.05 | 4.2       | 580.0 | 91.0   | 6.0  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |
| NI    | —    | —         | —     | —      | 8,4  | —            | —    | —          | —        | —            | —         | —             |               |

harnsaurewertes nicht auf eine gichtische Erkrankung schließen Man muß die gleichzeitige Konzentration der Harnsäure im Urin ermitteln, um dadurch die Sekretionsleistung der Niere zu beurteilen Bei hoher Harnsäurekonzentration des Blutes leistet eine funktionstüchtige Niere starke Konzentrationsarbeit und vermag die Harnsäurekonzentration des Blutes auf das 15—30fache zu erheben (Pneumonie, Leukämie) Bei der primären konstitutionellen Gicht zeigt sich

der Harnsäure bei der Gicht nach Art der Ambardschen Konstante die Blut harnsäure zur Urinharnsäure in Beziehung gesetzt Diese Art der Berechnung halte ich nicht für sehr glücklich, da die Ambardsche Konstante keine einwandfreie Berechnungsart ist Besser ist es, einfach die Harnsäurekonzentration im

stündigen Portionen auf seine  $\bar{U}$  Konzentration untersucht ) Man sieht bei wiederholten Untersuchungen ganz eindeutig, daß die Konzentrationsarbeit der Niere für die Harnsäure ganz erheblich unter den Zahlen bleibt (15—30fache Konzentration), die wir beim Gesunden zu sehen gewohnt sind Das Extreme dieser Störung konnte ich bei einer jugendlichen Gichtkranken feststellen bei der die Konzentration im Blute höher war als im Urin Dies ist ein Befund, der zu den größten Seltenheiten gehören dürfte (s Tab S 209)

In der Regel findet man bei der primären konstitutionellen Gicht eine Konzentrationsleistung, die sich zwischen dem 3—15fachen bewegt Eine starre Zahl darf man hier nicht annehmen, da es ja gerade eine Eigentümlichkeit der funktionellen Störung ist, daß vorübergehend auch normale Funktion geleistet wird Das Charakteristische ist die Tendenz zur niederen Konzentration

A M, 66 Jahre

| Datum | Blut      |                   |      |     | Harn      |      |          |   |           |                 | Verordnung |
|-------|-----------|-------------------|------|-----|-----------|------|----------|---|-----------|-----------------|------------|
|       | $\bar{U}$ | Kre<br>sti<br>nin | NaCl | R N | $\bar{U}$ | NaCl | Gesamt N |   | Urinmenge | Spez<br>Gewicht |            |
|       | mg%,      | mg                | mg   | mg  | mg%,      | mg   | g%       | g | mg%,      | g               |            |

2  
2  
2  
3  
3rion  
rion  
rion  
rion  
rion  
rion  
rion  
rion  
rion  
rion

A M, Bildhauer 66 Jahre Vater an Zuckerkrankheit gestorben Beim letzten Mit

Urin zu leisten imstande sind (Lowenhardt<sup>212</sup>) Zweifellos wird in den Anfangsstadien der Gicht die Harnsaureausschwemmung während des Anfalls durch

Die Harnsaureausschwemmung wird durch Diurese geleistet. Besonders charakteristisch für die Gicht ist die von vielen Untersuchern beschriebene Depression der Ausscheidung vor dem Anfall (s. Abb. 59).

Bemerkenswert ist, daß diese Depression nicht so sehr in der gesamten Menge der eliminierten Harnsäure zum Ausdruck kommt sondern in einem starken Absinken der Konzentrationsleistung der Niere, da die Harnmengen auch im Depressionsstadium ziemlich gleichbleiben. Es sei hier noch

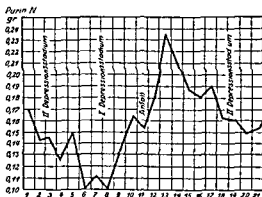


Abb. 59. Kurve der Harnsäureausscheidung eines purinfreier ernährten Gichtikers in drei Anfallszeiten (Aus Limber: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, Berlin 1925).

mal auf die theoretischen Überlegungen über den Mechanismus der gichtischen Störung S. 188, verwiesen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der primären konstitutionellen Gicht die Funktion der Harnsaureausscheidung krankhaft verändert ist, was sich in der Beziehung der Konzentration der Harnsäure im Blute zur Harnsäure im Urin ausdrückt. Während bei der primären konstitutionellen Gicht die Harnsaureausscheidung isoliert gestört ist, findet man bei der sekundären Gicht (Nierengicht) die Ausscheidung aller harnfähigen Bestandteile krankhaft verändert.

mit  
der  
haben

und in den Harnkonkrementen die gleiche Substanz, d. h. Harnsäure, gefunden wurde, schien die Beziehung beider Krankheiten gegeben. Auch Garrod sieht ätiologisch keine Verschiedenheit in den Uratablagerungen der ableitenden Nierenwege und an sonstigen Körperstellen. Troussseau<sup>213</sup> sieht in der Gicht und den Nierensteinen die gleiche Krankheit, die sich nur in verschiedenen Punkten äußert. Es können sich Anfälle bald im Gelenk, bald in den Nieren lokalisieren. Diese Auffassung führte dann späterhin, in den letzten Jahrzehnten, zu der Aufstellung eines zusammenfassenden Krankheitsbildes der harnsauren Diathese, unter der man Gicht und Steinbildung verstand.

Wenngleich nicht bezweifelt werden kann, daß Steinbildung und Gicht recht häufig gemeinsam vorkommen, so muß doch eine ätiologische Gemeinschaft beider Erkrankungen und damit der Komplex 'harnsaure Diathese' abgelehnt werden. Die Harnsaureablagerung in den Geweben geschieht beim Gichtkranken

durch eine Übersättigung der Gewebe an harnsaurem Natron während der Konzentration der Harnsäure im Harn niedriger als bei gesunden Individuen ist. Aus dieser Tatsache scheint es verwunderlich daß gerade in den ableitenden Harnwegen aus einem Harn, der die Harnsäure wenig konzentriert enthält eine Konkrementbildung erfolgt. Von den älteren Ärzten wurde aber immer wieder darauf hingewiesen daß bei Gichtkranken nicht nur Konkreme in den ableitenden Nierenwegen ausfallen sondern daß auch im Urin bei kürzerem Stehen sowohl freie Harnsäure als auch Natriumbiurat ausfällt. Die Ursache des Ausfallens von harnsauren Salzen in den ableitenden Harnwegen konnte in einer Konzentrationsüberhöhung oder in pathologisch veränderten Lösungsbedingungen der harnsauren Salze im Urin bestehen. Mit Sicherheit kann man aber sagen daß im gichtischen Harn eine Konzentrationsminderung der Urate zu finden ist und daß aus diesem Grunde das Ausfallen von steinbildendem Sediment auf eine Konzentrationssteigerung des Steinbildners nicht zurückgeführt werden kann. Lichtwitz<sup>23</sup> weist darauf hin daß die Steinbildung durch das Verhalten der Harnkolloide erzeugt wird. Er sagt, Die Löslichkeit und das Ausfallen der Sedimente ist eine Funktion der Harnkolloide. Und die Harnkolloide — in

stets mit großer

Sekretions- und besonders zu der Konzentrationsarbeit der Niere. Es wäre also nicht

der N

mit d

Zusammentreffen von harnsauren Steinen und Gicht wäre auf diese Weise ungezwungen zu erklären (s S 648). Die Ursache der Tophusbildung bei der Gicht im Gewebe und die Ursache der Steinbildung in der Niere ist aber vollständig verschieden. Damit fällt der Begriff der harnsauren Diathese in sich zusammen. Er sei hier die Krankengeschichte eines Gichtkranken berichtet dessen schwere gichtische Veränderungen in der Photographie und im Röntgenbild auf S 223 wiedergegeben sind. In dieser Leidensgeschichte wechseln schwere Gichtanfälle mit Steinkoliken ab.

Gicht in der Familie. Im  
en Gicht  
lungen in  
r Kranke  
kolik. Es  
t. In der  
h Nieren  
er Gicht  
Celenken  
gern und  
le in den  
aufsuchen  
r Kranke  
ch eine we  
elenken. In  
früher 6—8 l  
tränken fern  
Celenke ge  
ßlichen Ein  
raepatellares  
inklik. De  
ch gute  
Hand  
125 80  
Ar. eges  
Led.

lich die Harnsaurefistel an der linken Ferse blieb offen. Eine weitere Fistel gesehlte sich

steigert, so kommt es zum Ausfallen von freier Harnsäure. Ebenso wie wir diesen Vorgang im Urin beobachten können, kann er sich bereits in den ableitenden Nieren zur Steinkrankheiten

kussion steht. Der häufige Harndrang, vor allen Dingen das Brennen der Harnrohre, das manchmal mit Sekretabsonderung einhergeht, wurde als Gichttripper bezeichnet. Es mag sein, daß der bei Gichtkranken sehr oft stark saure Urin Ursache dieser Erscheinung ist. Viel häufiger werden aber die entzündlichen Nieren die interstitielle Nephritis nicht die Steinbildung den die Stein

Anhäufung von Harnsäure in den Geweben zu suchen ist, sondern in einer die Harnsekretionsstörung begleitenden Anomalie der Kolloidbeschaffenheit und der Säureverhältnisse des Urins.

Der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen hat mit der Gicht nichts gemein. Er wird in dem Kapitel der Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen noch näher zu besprechen sein (s. S. 656).

Niere und Gicht

augenscheinlich  
Nierenparenchym für pathognomonisch ansehen (Eiweißausscheidung, Zylindrurie) werden bei einer Funktionsstörung fehlen. Leider ist in der Literatur keine einheitliche Meinung über die Gichtkrankheiten verbreitet in den e

parate belegt. So müssen wir das Fehlen der klinischen Symptome einer Nierenerkrankung als Beweis hinnehmen, daß die gichtische Funktionsstörung in der ersten

Gicht.

Nieren

Eiweiß. Es ist beobachtet und Garrod<sup>222</sup> glaubt sogar aus dem Auftreten einer geringfügigen Albuminurie das Herannahen eines Anfalles voraussagen zu können. Zweifellos besteht aber bei der

Zeit eine mit Ausnahme der Funktion die von einer vollständigen ist. Erst in den späteren Stadien, wenn auch

der übrige Teil der Niere lang bestehender Gicht zur Autopsie so findet man eine Gefäßschrumpfung, die sich in nichts im mikroskopischen Bild von der Granularatrophie (arteriosklerotische Schrumpfnier) unterscheidet. Ich habe wiederholt Kranke beobachtet, bei denen anamnestisch die ersten Gichtanfälle im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auftraten, bei denen aber erst im 6. Lebensjahrzehnt die klinischen Symptome einer Nierenerkrankung und Blutdrucksteigerung festzustellen waren. Obgleich zugegeben werden muß, daß die ersten Anfänge einer Granularatrophie der klinischen Beobachtung entgehen, so kann man doch unmöglich annehmen,

seits beobachtet man aber, daß nach jahrzehntelang bestehender gichtischer Funktionsstörung allmählich die klinischen Erscheinungen einer Nierenerkrankung auftreten. Es entwickelt sich klinisch das Bild einer Schrumpfnier. Bei der Sektion findet sich eine Granularatrophie, die mikroskopisch als Gefäßschrumpfnier imponiert. Wir sehen also, daß die gichtische Erkrankung nicht immer zu einer anatomisch sichtbaren Veränderung der Niere führen muß, daß aber bei lange bestehender gichtischer Funktionsstörung die Niere in ihrer Gesamtheit mitbetroffen kann.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der sekundären Gicht (s. dieses Kapitel). Hier treten die Symptome der Gelenkgicht erst auf, nachdem schon lange Zeit lang die anatomisch sichtbare Nierenveränderung, das Nierenparenchym, das primäre Nierengewebe betroffen ist. Es kommt zu einer beträchtlichen Retention harnfähiger Stoffe, von denen die Retention der Harnsäure die klinischen Erscheinungen der Gicht mit richtigen akuten Gelenkanfällen machen kann. Die schweren anatomischen Veränderungen der Niere sind hier das Primäre, die Retention von Harnsäure und die Gichtanfälle das Sekundäre. Aus diesem Grunde wurde für diese Form der Gicht die Bezeichnung sekundäre Gicht gewählt. Ebstein<sup>212</sup> berichtet von Kranken, bei denen keine Gichtanfälle während des Lebens aufgetreten sind und bei denen sich bei der Sektion schwerste Nierenveränderungen im Sinne einer Schrumpfnier mit

Fr sagt, daß diese Form der Gicht bei der

ärmeren Bevölkerung vorherrsche. Die „primäre Nierengicht“ Ebsteins ist zweifellos nichts anderes als das, was wir als „sekundäre Gicht“ bezeichnen. Es besteht eine Schrumpfniere, und als Folge der Schrumpfniere tritt Harnsäureretention ein, die zu derartigen Harnsäureablagerungen führt. Hierbei kann die Harnsäureablagerung in den schwer geschädigten, zum Teil nekrotischen Bezirken der Schrumpfniere erfolgen, ohne daß wesentliche Ablagerungen in den Gelenken zu finden sind. Über den Ort der Ablagerung der Uratkristalle in den Gichtnieren herrschte lange Zeit die Ansicht vor, daß diese sich nur in den Marklagern und speziell in dem Papillarteil befinden (Charcot, Virchow, Ranvier, Lance-reau<sup>232</sup>). Daraus wurde hervorgehen, daß wir es lediglich mit Uratablagerungen in den ableitenden Harnwegen zu tun hatten, die prinzipiell von der Steinbildung im Nierenbecken und im Ureter nicht verschieden waren. Garrod<sup>233</sup> und nach ihm Dickinson<sup>234</sup> zeigten aber, daß die kristallisierten Ablagerungen der Harnsäure, die makroskopisch wie feine Kalkspritzer imponieren, sehr oft wahllos im entzündlich veränderten interstitiellen Gewebe der Nieren zu finden sind. Besonders Ebstein<sup>212</sup> wies an der Hand von sehr schönen Präparaten nach, daß die Kristallablagerungen in der Niere sich meistens in Nekroseherden des Interstitiums befinden. Ebstein betonte, daß neben diesen interstitiellen Uratkongrementen auch im Papillarteil gleichartige Kongremente sich finden können. Die Beob-

s in den Sammel

Die Ablagerung

ier Ansicht nach

dadurch entstanden, daß, wie bei anderen Tophus, auch in der Niere aus den mit Harnsäure überladenen Säften das harnsaure Natron sich an einem in seiner Vitalität geschwachten, eventuell bis zur Nekrose veränderten Gewebe auskristallisiert.

Bei der primären konstitutionellen Gicht ist die Uratablagerung in der Niere sehr selten. Wenn es nach jahrzehntelangem Bestehen der konstitutionellen Gicht zu einer Gefäßschrumpfniere kommt, so darf man aus dem Fehlen von Harnsäurekongrementen in den Nieren nicht schließen, daß die Ätiologie des

Die Tatsache, daß das harnsaure Natron sich vorzüglich im Knorpel und Sehngewebe niederschlägt, muß durch die besondere Natur dieses Gewebes bedingt sein. Von einer allgemeinen Neigung des menschlichen Gewebes, Harnsäure zu retinieren, kann nicht gesprochen werden, da ja tatsächlich die

Über den Mechanismus der Tophusbildung und die pathologische Anatomie des Tophus

besondere Uratolustechie, und zwar nur dieser Gewebe verständlich machen würden. Zunächst ist die Frage zu erörtern, in welchem Teil des Knorpels finden wir die Uratablagerung?

An der Knorpeloberfläche sitzt ein weißer Überzug von Uratmassen, die man im mikroskopischen Schnitt sich in das Knorpelinnere fortsetzen sieht. Merkwürdigerweise ist unterhalb des gelenkwärts abgelagerten Kristallüberzuges



eine kleine Faserschicht die nahezu frei von Krystallnadeln ist um dann in eine Faserschicht überzugehen in der sich die Krystallnadeln ganz dicht absetzen



Abb 60 G lit nk mit w lsen Massen on harn säu etn Nat on (Brog tier)

In diesen obersten Schichten des Knorpels sind die Krystallnadeln am reichlichsten zu finden Sie strahlen entsprechend den Saftlucken wie fe ne Fontänen in die Umgebung aus Sehr selten reichen die Ablagerungen in die Tiefe und sind um die Knorpelzellen herum gruppiert Es kann auch zu Ablagerungen von Harnsäure in den subchondralen Markräumen kommen jedoch scheint es al ob gerade diese Tophi erst durch Zusammenschmelzen erweichter Knorpeltophi in die Tiefe vorgedrungen sind Es soll aber durchaus nicht bestritten werden daß auch Uratablagerungen autochthon in die Markräume erfolgen können Wenn man sich lediglich bildmäßig die

mikroskopischen Schnitte betrachtet so hat man den Eindruck daß entsprechend den Saftlucken im Knorpelgewebe der Ausfall der Krystalle erfolgt und daß

1



Abb 61 Mikroskopische Darstellung on harnsäurem Na ron an der Oberfläche des Knorpels (aus G lit nks Brogtter)

gerade an den Stellen die Krystalle am dichtesten gelagert sind wo die Textur des Knorpels am dickmaschigsten ist d h gelenkwarts Die alte Ansicht daß die Knorpelzellen der Ausgangspunkt der Uratkrystallisation sei ist von Eb

stein<sup>212</sup> bereits mit Recht abgelehnt worden. Es kann vielmehr als erwiesen betrachtet werden, daß die Ablagerung im Knorpel gerade an den faserdichtesten Stellen beobachtet wird. Wahrscheinlich spielen hier die örtlichen Zirkulationsverhältnisse eine gewisse Rolle. Die Stromung ist in diesen faserdichten Teilen sehr gering.

Nach Lichtwitz<sup>233</sup> lassen sich die allgemeinen Gesetze der Ablagerung schwerlöslicher Stoffe nach folgenden Gesichtspunkten zusammenfassen:

1. Der abzulagernde Stoff muß im Blut (kolloidgeschützt) oder in den umgebenden Flüssigkeiten in einer konzentrierteren Lösung vorhanden sein als in einer wässrigen gesättigten (nicht kolloidgeschützten) Lösung. 2. Es muß für den abzulagernden Stoff die Möglichkeit der Diffusion in das Ablagerungs-

stättige Lösungs-  
eine besondere  
tion) vorliegen

Der unter 1 gegebene Gesichtspunkt trifft für die Lösung des Natriumrates im Blute zu. Eine besondere physikalische Ursache außer der bereits erörterten Stromungsverlangsamung im Knorpel konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Almagia<sup>207</sup>, Brugsch und Citron<sup>208</sup>, Gudzent<sup>209</sup>, Dohrn<sup>235</sup>).

Auch die Ansicht, daß der Knorpel an Na Ionen reicher wäre als das Blut und dadurch die Löslichkeit des harnsauren Natrons verschlechtert wurde, ist nicht erwiesen, da es nicht feststeht, wie weit das Natrium im Knorpel ionisiert

der osteoiden Grundsubstanz oder das Verkalken verkaster und nekrotischer Gewebe, die infolge ihrer geminderten oder geschwundenen Vitalität nicht den Grad von Kolloidschutz ausüben können, der zur Aufrechterhaltung übersättigter Lösungen notwendig ist.

Libstein<sup>212</sup> glaubte, daß der Entstehung des Tophus eine vollständige Nekrose des betreffenden Gewebes vorausgehe. Er konnte in ausgedehnten histologischen Untersuchungen feststellen, daß die Uratkristalle immer in nekrotischen Teilen abgelagert sind. Im Gegensatz zu Libstein halten sehr viele Autoren die Nekrose für das Sekundäre und die Ablagerungen der Urate für das Primäre, da sich Uratkristalle von diesen Nekroseherden bis ins Gesunde hinein erstrecken. Zweifellos sind beide Beobachtungen richtig. Lichtwitz<sup>233</sup> führt mit Recht aus, daß bei einer Veränderung des Knorpels die Veränderung, die einen verminderten Kolloidschutz zur Folge hat, durchaus nicht den Grad der Nekrose zu erreichen braucht und daß diese nicht bis zur Nekrose führenden Veränderungen des Knorpels histologisch nicht fühlbar ist. Die Ansicht von Lichtwitz, daß Gewebsveränderungen letzten Endes das Ausfallen der Urate bewirken, geht also nicht bis zu dem Extrem Libsteins, daß unbedingt eine Nekrose vorhanden sein muß, sondern, daß eine histologisch nicht sichtbare Veränderung der Vitalität des Gewebes schon genügt, um den Kolloidschutz übersättigter Lösungen aufzuheben.

Lichtwitz führt als Stütze seiner Auffassung des verminderten Kolloidschutzes im gichtischen Knorpel die Kristallform an, in dem das harnsaure Natrium zur Ausflockung kommt an. Nach den Untersuchungen von Schade<sup>236</sup> fällt das Natriumurat bei neutraler Peaktion aus einer kolloidgeschützten, übersättigten Lösung in Sphärolithen aus. In einer solchen Lösung tritt bei alkalischer Peaktion ein Niederschlag von Natriumurat auf, wie wir sie eigentlich nur beim Ausfallen aus wässriger Lösung kennen. Der Niederschlag von Uratkristallen in einem Tophus gleicht also dem Niederschlag der Urate, wie er in

geschützten wäßrigen Lösung in zu Büscheln angeordneten feinen Nadeln ausfallen wie es tatsächlich in den Tophi geschieht. Unklar bleibt allerdings noch warum von den in kolloidgeschützter übersättigter Lösung in den Geweben vorhandenen Substanzen am Knorpel nur die Urate ausfallen? Wenngle ich in den Tophi sich auch Kalksalze finden so erklärt diese geringe Menge das Vorherrschen der Urate nicht dadurch gleiches übersättigte Lösung Schnengewebe annehmen so bleibt doch die prinzipielle Grundfrage nach der

Flüssigkeit in längeren Kontakt mit dem umgebenden Medium bringen dürfte. Zusammenfassend läßt sich über die Pathologie der Tophusbildung sagen daß es die de Ge

## 2 Die sekundäre Gicht

Die primäre Konstitutionelle Gicht ist wie wir im vorstehenden ausgeführt haben dadurch bedingt daß durch eine meist ererbte Veranlagung eine Funktionsstörung der Niere für die Harnsaureausscheidung besteht die sich in einer erhöhten Harnsaurekonzentration im Blut und einer erniedrigten Harnsaurekonzentration im Urin ausdrückt. Neben dieser konstitutionellen Schwäche der Harnsauresekretion sind in den ersten Stadien der Gicht sehr oft das ganze Leben hindurch die anderen funktionellen Leistungen der Niere ungestört. Ganz anders bei der sekundären Gicht.

Bei der sekundären Gicht entsteht die Gicht als Folge einer schweren anatomisch sichtbaren Nierenerkrankung bei welcher alle Funktionen der Niere durch einen entzündlichen oder toxischen Prozeß der mit der Gicht gar nicht zusammenhängt geschädigt sind. Das Primäre ist hier nicht die gichtische Erkrankung sondern die schwere meist schon im Schrumpfungsstadium befindliche Nierenerkrankung bei der alle Funktionen der Niere und auch die Harnsaureausscheidung mit geschädigt sind.

Merkwürdigerweise finden wir die Gicht nicht als ständigen Begleiter der Schrumpfniere obwohl bei allen chronischen Nierenleiden und Nierenschrumpfungen eine Erhöhung der Blutharnsaure festzustellen ist. In den meisten Fällen wird die Funktionsminderung der Niere durch eine starke Polyurie kompensiert und dadurch vielleicht das Ausfallen der Harnsaure in den Geweben vermieden. Norman Moore war der erste der darauf hinwies daß man sehr häufig bei Autopsien von Kranken mit Schrumpfniere Uratablagerung im Großgelenk findet ohne daß gichtische Erscheinungen bestanden haben. Ebenso findet man in den Schrumpfniere selbst wie bereits in dem Abschnitt Niere und Gicht erwähnt wurde im interstitiellen Gewebe Uratleptos ohne daß in den Gelenken eine Gicht nachzuweisen war. Ebstein<sup>212</sup> der allererste diese Fälle

beschrieb bezeichnet diesen Zustand als primäre Nierengicht. Zweifellos handelt es sich bei allen diesen Nierenleiden gehabt habenden Bestandteile und so auch d

primäre Nierengicht nennt ist identisch mit der Form die wir als sekundäre Gicht bezeichnen. Diese Form der Gicht soll bei der ärmeren Bevölkerung vor herrschen während die primäre konstitutionelle Gicht als die Gicht der Reichen anzusprechen sei. Diese Unterscheidung Fösteins ist in dieser Form nicht richtig wenn gleich zugegeben werden muß daß gerade die sekundäre Gicht bei der ärmeren Bevölkerung vorherrscht. Dies wird verständlich wenn man über legt daß es gewisse exogene Nierenschädigungen sind die bei der ärmeren Be völkerung häufiger vorkommen. Hierher gehört die Schädigung durch Alkohol und Blei.

Alcohol

Lehrt die den ganzen gerichtlichen Komplex auf den Alkoholabusus zurück  
föhren wollten Diese Meinung ist sicher irrig obwohl der Alkohol einer der  
jeningen exogenen Schaden ist welche die Harnsaureausscheidung beeinflussen  
.. .. . und genossen wird für die  
in denen Biergenuß vor  
In Weinländern ist die  
Vergleichung mit dem Biergenuß ist sehr selten Man glaubte daß

anfall und andererseits als Noxe die zu einer Granularatrophie führen und eine sekundäre Niere als Folge haben kann. Leider sind bis heute keine Untersuchungen gemacht die erklären könnten, ob bei einer direkten Alkoholintoxikation die Harnsaureausscheidung leidet, d. h. ob die prozentuale Konzentration im Urin zurückgeht. Eine Wirkung des Alkohols auf den Purinstoffwechsel kann nach unserer heutigen Meinung nicht auf einer Lahmung eines fermentativen Vorganges des intermediären Purinstoffwechsels sondern lediglich in einer durch den Alkohol verursachten Minderung der sekretorischen Leistung der Niere für die Harnsaureausscheidung beruhen.

Der Zusammenhang von Blei und Arthritis urtica wurde schon im 18. Jahrhundert erkannt, als nachgewiesen werden konnte, daß die Kohl von Devon  
Blei verursacht wurde (Muss  
Zeit ist besonders in England  
und Blei hingewiesen werden  
unter seinen 51 Gichtkranken

16 Maler und Bleiarbeiter waren. Ein ähnliches Prozentverhältnis wurde von einer Anzahl englischer Autoren (Duckworth<sup>222</sup>) angegeben und wiederholt auf den Zusammenhang der Bleikrankheit mit der Gicht hingewiesen. Gleich-  
1 bastein in Deutschland der Bedeutung der Bleintoxikation für die Gicht auf

einer übersättigten nicht kol-  
also der Kolloidschutz durch  
fallen so wird aus den Saffer

g

f

v

h

m

c

c

l

Sehnengewebe annehmen so bleibt doch die prinzipielle Grundfrage nach der Ursache dieser vitalen Veränderung des Knorpelgewebes offen. Man möchte geneigt sein die mit harnsaurem Natron übersättigte gichtische Gewebsflüssigkeit selbst als knorpelschadigendes Agens anzunehmen. Es ist aber für eine solche Auffassung bisher kein Anhaltspunkt vorhanden, wenngleich auch die besonders

die mit Harnsaure übersättigte  
ebenden Medium bringen dürfte  
ologie der Tophusbildung sagen

daß die in ihrer Textur dichtesten Knorpelteile am bevorzugtesten sind und daß es wahrscheinlich ist daß der Ablagerung der Urate eine Minderung der Vitalität des Gewebes vorausgeht und damit eine Veränderung des Kolloidschutzes des Gewebes in dem die Ablagerung erfolgt zur Folge haben dürfte.

## 2 Die sekundäre Gicht

Die primäre konstitutionelle Gicht ist wie wir im vorstehenden ausgeführt haben dadurch bedingt daß durch eine meist ererbte Veranlagung eine Funktionsstörung der Niere für die Harnsaureausscheidung besteht die sich in einer erhöhten Harnsäurekonzentration im Blut und einer erniedrigten Harnsäurekonzentration im Urin ausdrückt. Neben dieser konstitutionellen Schwäche der Harnsauresekretion sind in den ersten Stadien der Gicht sehr oft das ganze Leben hindurch die anderen funktionellen Leistungen der Niere ungestört. Ganz anders bei der sekundären Gicht.

Bei der sekundären Gicht entsteht die Gicht als Folge einer schweren anatomisch sichtbaren Nierenerkrankung bei welcher alle Funktionen der Niere durch einen entzündlichen oder toxischen Prozeß, der mit der Gicht gar nicht zusammenhangt geschädigt sind. Das Primäre ist hier nicht die gichtische Erkrankung sondern die schwere meist schon im Schrumpfstadium befindliche Nierenerkrankung bei der alle Funktionen der Niere und auch die Harnsaureausscheidung mit geschädigt sind.

Merkwürdigerweise finden wir die Gicht nicht als standigen Begleiter der Schrumpfniere obwohl bei allen chronischen Nierenleiden und Nierenschrumpfungen eine Erhöhung der Blutharnsaure festzustellen ist. In den meisten Fällen wird die Funktionsminderung der Niere durch eine starke Polyurie kompensiert und dadurch vielleicht das Ausfallen der Harnsaure in den Geweben vermieden. Norman Moore war der erste der darauf hinwies daß man sehr häufig bei Autopsien von Kranken mit Schrumpfniere Uratablagerung im Großzehengelenk findet ohne daß gichtische Erscheinungen bestanden haben. Ebenso findet man in den Schrumpfnieren selbst wie bereits in dem Abschnitt Niere und Gicht erwähnt wurde im interstitiellen Gewebe Uratdepots ohne daß in den Gelenken eine Gicht nachzuweisen wäre. Ebstein<sup>112</sup> der als erster diese Fälle

beschrieb, bezeichnet diesen Zustand als „primäre Nierengicht“. Zweifellos handelt es sich bei allen diesen Patienten um Kranke, die lange Zeit ein chronisches Nierenleiden gehabt haben und bei denen es zur Retention aller harnfähigen Bestandteile und so auch der Harnsaure gekommen ist. Das was Ebstein „primäre Nierengicht“ nennt, ist identisch mit der Form, die wir als sekundäre

und Blei

Die Bedeutung des Alkohols für das Zustandekommen der Gicht ist seit Alters her Gegenstand lebhafter Diskussion. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß alkoholische Exzesse dem akuten Gichtanfall sowohl bei der primären wie auch sekundären Gicht Vorschub leisten. Es hat auch nicht an Autoren gefehlt, die den ganzen gichtischen Komplex auf den Alkoholabusus zurückführen wollten. Diese Meinung ist sicher irrig, obwohl der Alkohol einer der

Heute wissen wir, daß wir bei chronischem Alkoholmißbrauch sehr häufig Gefäßschumpfern (arteriosklerotische Schrumpfnere) finden, und daß bei dieser Form der Nierenerkrankung als sekundäre Folge Gicht auftreten kann. Wir müssen demnach den Alkohol im Hinblick auf das gichtische Syndrom nach zwei Seiten werten. Einerseits als auslösendes Moment für den akuten Gichtanfall und andererseits als Note, die zu einer Granularatrophie führen und eine . . . . . Leider sind bis heute keine Untersuchungen darüber angestellt worden, ob bei einer direkten Alkoholintoxikation . . . . . ob die prozentuale Konzentration im . . . . . Urin zurückgeht. Eine Wirkung des Alkohols auf den Purinstoffwechsel kann nach unserer heutigen Meinung nicht auf einer Lähmung eines fermentativen Vorganges des intermediären Purinstoffwechsels, sondern lediglich in einer

hundert erkannt, als nachgewiesen werden konnte, daß die „Kolik von Devonshire“, die meistens von Gicht gefolgt war, durch Blei verursacht wurde (Musgrave<sup>232</sup>, Sir George Baker<sup>233</sup>). Seit dieser Zeit ist besonders in England immer wieder auf den Zusammenhang von Gicht und Blei hingewiesen worden. Besonders Garrod<sup>232</sup> der Ältere gibt an, daß unter seinen 51 Gichtkranken 16 Maler und Bleiarbeiter waren. Ein ähnliches Prozentverhältnis wurde von einer Anzahl englischer Autoren (Duckworth<sup>232</sup>) angegeben und wiederholt auf den Zusammenhang der Bleikrankheit mit der Gicht hingewiesen. Obgleich Ebstein in Deutschland der Bedeutung der Bleiintoxikation für die Gicht auf

Blei

Grund der Berichte des Knappschaftsarztes Dr Jacob Über die Gicht bei den Bleiarbeitern im Oberharz skeptisch gegenübersteht konnte Luthje<sup>232</sup> auf Grund der gleichen Zahlen zeigen daß doch von den 800 Huttenarbeitern im Verlaufe von acht Jahren nicht weniger als 103 an Gicht behandelt wurden Gegenüber

Angaben machen Auf Grund dieser Widersprüche wurde in Erwägung gezogen ob das Blei allein das auslösende Moment für das Zustandekommen der Gicht nach Bleiintoxikation sei oder ob es noch einer anderen gleichzeitigen Schädigung bedürfe um nach einer chronischen Bleivergiftung das gichtische Syndrom zu erzeugen Minkowski<sup>233</sup> glaubt auf Grund seiner reichen Erfahrungen einen direkten Zusammenhang von Blei und Gicht annehmen zu können Er sagt

Es liegen hier die Verhältnisse wahrscheinlich ähnlich wie wir es für die Alkoholwirkung angenommen haben d h das Blei vermag offenbar diejenigen Gewebelemente zu schädigen deren Funktion gestört sein muß wenn die Gicht entstehen soll aber die Leistungsfähigkeit jener Gewebelemente kann in der Regel erst dann zutage treten wenn ihre Funktion in höherem Grade in Anspruch genommen wird

Dieser Ansicht Minkowskis mochte ich mich in vollem Maße anschließen Das Blei schädigt in erster Linie diejenigen Elemente der Niere welche mit der Harnsaureausscheidung etwas zu tun haben Die Schädigung ist aber keine elektive Es erkrankt vielmehr nach einer schweren Bleiintoxikation der gesamte sekretorische Apparat der Niere Zu einer Gicht kommt es aber nur dann wenn gleichzeitig durch übermäßige Zufuhr purinhaltiger Nahrung das Ausscheidungsvermögen zu stark belastet wird so mag es auch erklärlich sein daß bei einem Teil der Bleiarbeiter im Süden Englands wo sehr viel Fleisch gegessen wird die Gicht häufiger ist als im Norden

Blei führe direkt Nukleosen im Gewebe herbei wodurch erst sekundär das saure Natron eingelagert wurde Diese Auffassung glaubte Luthje durch einen negativen Befund der Harnsaureretention bei Hunden die mit Blei chronisch vergiftet wurden schließen zu dürfen Der Hund ist aber nicht das geeignete Vergleichstier für den Purinstoffwechsel da beim Hund die Harnsäure nicht als Stoffwechselendprodukt des Purinstoffwechsels anzusehen ist Es wird wohl heute allgemein

Ausscheidung

Retention aller

kommt Bei überreicher Purinzufuhr kommt es dann infolge der durch eine organische Nierenerkrankung verursachten Störung der Harnsaureausscheidung zu einer Gicht (sekundäre Gicht) In noch viel größerem Maße als bei der primären konstitutionellen Gicht spielt bei der sekundären Gicht die Belastung der Harnsaureausscheidung mit purinhaltigem Material für das Zustandekommen des Gichtsyndroms eine bemerkenswerte Rolle

Die kleine rote Schrumpfniere galt für die Gicht als so charakteristisch daß sich die von Todd<sup>232</sup> eingeführte Bezeichnung Nierengicht gleich Granularatrophie lange Zeit eingebürgert hat Heute unterscheiden wir etiologisch zwischen der arteriosklerotischen Schrumpfniere d h der Gefäßschrumpfniere und der Gichtschrumpfniere Wir können dies nicht auf Grund des histologischen Bildes da tatsächlich im Mikroskop die Gefäßschrumpfniere die Gicht

schrumpfniere und sogar die entzündliche sekundäre Schrumpfniere sich in ihren

nieren durch noch u  
man (Virchow<sup>232</sup>

Uratablagerung in der Niere im Endstadium der primären konstitutionellen Gicht ist die Folge der Ausscheidungsstörung, nicht aber die Ursache der Schrumpfung. Was für die primäre konstitutionelle Gicht gilt, ist noch in besonderem

harnfähigen Stoffe. Es kommt zu einer Retention aller Stoffwechsel-schlacken und darunter auch zur Retention von Harnsäure, wodurch das gichtische Syndrom ausgelöst werden kann. Merkwürdig ist allerdings, daß bei der Häufigkeit der Gefäßschrumpfniere und der damit verbundenen Harnsäureretention die Gicht als sekundäres Symptom nur relativ selten zustande kommt. Ord und Greenfield<sup>232</sup> fanden bei 96 Fällen nur 18mal Uratablagerungen in den Gelenken, Norman Moore konnte unter 55 Fällen von chronischer interstitieller Nephritis 27mal, das ist in 50% der Fälle, Urate in den Gelenken finden. Besonders hervorzuheben sind die Untersuchungen von Luff<sup>232</sup>, der in 77 Fällen von Granulárnieren 41mal Uratablagerungen in den Gelenken fand und feststellte, daß von diesen Kranken 31 niemals Erscheinungen von Gicht während des Lebens gezeigt haben. Nur in einer Minderzahl dieser Fälle von Nieren-

von der die Uratablagerungen in der Niere die Folge, aber niemals die Ursache des gichtischen Syndroms sind. Ebstein<sup>212</sup> fand bei einer Reihe von

Ebstein, primäre Nierengicht nennt, ist der häufige Befund bei „sekundärer Gicht“. Uratablagerung in einer primären genuine Gefäßschrumpfniere ohne

nur die entzündliche Schrumpfniere. Auch hier kommt es durch eine schwere anatomisch sichtbare Erkrankung der Niere zur Retention von Harnsäure, und damit ist die Gelegenheit für die Entstehung des gichtischen Syndroms gegeben. Eine Erklärung warum bei Kranken mit genuiner und entzündlicher Schrumpfniere trotz der ständig nachzuweisenden Harnsäureretention das gichtische Syndrom nur in einem mäßigen Prozentsatz intra vitam festzustellen ist, entzieht sich bisher unserer Kenntnis. Es ist nur ein neuerlicher Hinweis,



daß zum Zustandekommen des Gichtanfalles, zum Ausfallen des harnsauren Natriums noch ein weiteres, bisher ungeklärtes Moment hinzukommen muß

Die Klinik der sekundären Gicht unterscheidet sich dadurch besonders von der primären Gicht, daß im Vordergrund des Krankheitsbildes die schwere Nierenkrankung steht. Es ist hier nicht der Platz, auf die Symptomatologie des chronischen Nierenstichturns und der Nierenschrumpfung einzugehen. Es dürfte aber selbstverständlich erscheinen, daß bei der Schwere dieses Symptombildes die hinzutretende gichtische Gelenkerkrankung nur eine sekundäre Rolle spielt. Kommt es bei einem chronischen Nierenleiden zur Manifestation eines Gichtanfalles, so verläuft dieser Anfall sowohl in seinen sichtbaren Erscheinungen als auch in der für den Gichtanfall charakteristischen vorausgehenden Depression und nachfolgendem Anstieg der Harnsäureausscheidung in gleicher Weise.

Man unterscheidet oft zwischen magerer und fatter Gicht. Es wurde früher bereits ausgeführt, daß ein stichhaltiges Kriterium zur Unterscheidung dieser beiden Formen nicht gegeben erscheint, es sei aber hier bemerkt, daß bei der Gichtkranken, welche ihre Anfälle als Folgeerscheinung einer schweren Nieren-

erkrankung bekamen und nach unserer Auffassung als an einer sekundären Gicht litten, in der Regel abgemagerte Individuen waren.

Für die Röntgendiagnose<sup>23, 27</sup> der Gicht sind zwei Fragen zu berücksichtigen:

1. Machen Ablagerungen von harnsaurem Natrium charakteristische Veränderungen im Röntgenbild des Skelets, d. h. gibt der Knochentophus röntgenologisch ein charakteristisches Bild?

2. Können durch harnsaures Natrium Veränderungen

am Knochensystem hervorgerufen werden, die sich von Veränderungen nichtgichtischer und entzündlicher Natur unterscheiden?

Zur ersten Frage ist zu sagen, daß harnsaures Natrium für die Röntgenstrahlen durchlässig ist und keinen Schatten gibt. Die Ablagerung von harnsaurem Natrium im Knochen wird erst röntgenologisch erkennbar, wenn die einschmelzenden Prozesse am Knochen, die dem Ausfallen von harnsaurem Natrium an den Gelenkflächen und in der Knochensubstanz folgen, Rarefaktion der Knochensubstanz bedingen und dadurch als blasige oder cystische Aufhellungen sichtbar werden.

Der Knochentophus imponiert im Röntgenbild als diffuse Aufhellung in der Knochensubstanz, die sehr oft den ganzen Knochen durchsetzt und Kontinuitätstrennungen des Knochens verursacht. Neben diesen großen Aufhellungen findet man auch multiple, kleinere, cystische Aufhellungen, die den Knochen durchsetzen und sich mitunter mit einer kalkreicheren Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen. Die Hypercalcinatation um den Knochentophus herum ist durchaus nicht immer vorhanden. Sehr oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung diffus in normalen Knochen über. Die Knochentophi durchsetzen die Markräume bis an die Knochenoberfläche. Sie sind aber auch mitunter direkt unterhalb der Knochenoberfläche feststellbar und führen zu



Abb. 62. Arthritis urica. Gichtshände von Patientin M. E. (Krankengeschichte und Tabelle s. S. 209.)

blauen Auftreibungen an den Phalangealköpfen. Auch am Gelenkknorpel und im periartikulären Gewebe kommt es zu schweren Destruktionen und zu entzünd-



Abb. 63. Arthritis urica. Multiple Gichtophi der Hände. Gicht Hände des Patienten Br.  
(Krankengeschichte S. 212.)

lichen Veränderungen. Die von Huber<sup>238</sup> zuerst beschriebenen Gichtcysten können unter Umständen sehr schwer von anderen cystischen Decalcinationen des Knochens auseinandergehalten werden. Von anderen cystischen Bildungen

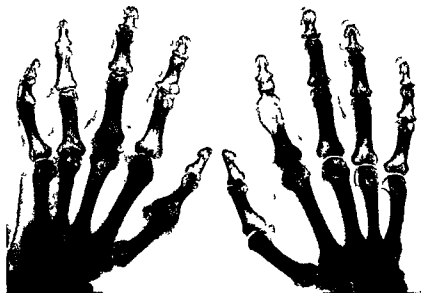


Abb. 64. Arthritis urica. Röntgenbild der in Abb. 63 abgebildeten Gicht Hände des Patienten Br.

des Knochens, die differentialdiagnostisch heranzuziehen sind, sind in erster Linie die multiplen Myelome und die bei Ostitis fibrosa bei dem Recklinghausenschen Typ der Pagetschen Krankheit vorkommenden Cysten zu nennen. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können

mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Die gichtischen Cysten und die durch Ablagerung von harnsaurem Natron hervorgerufenen Knochenrarefika-



Abb 65. Arthritis urica. Röntgenbild der Gichtfüße des Patienten Br.

tionen sind nur dann für die Diagnose Gicht eindeutig zu verwerten, wenn gleichzeitig auch die klinischen Symptome für die Diagnose einer Arthritis urica sprechen. Es ist hervorzuheben, daß die Knochentophi im Röntgenbild erst



Abb 66. Arthritis urica. Röntgenbild der Gichthande mit in klippigen Knochentopfi. Proliferativ-entzündliche und destruktiv-entzündliche Prozesse der Knochen.

bei einem ziemlich fortgeschrittenen Stadium der Gicht in Erscheinung treten. Eine Frühdiagnose kann man aus einem Knochentophus nicht stellen. Besonders hüten soll man sich isoliert auftretende Knochenzysten wie sie häufig

einen vereinzelt auftretenden Knochenpseudotophus nichtgichtischer Natur

Zur zweiten Frage: ...  
weder am  
kann, die  
konnte Aidan Kohler<sup>29</sup> beschreibt an den Gelenkecken der Metacarpen und

Fingerglieder sowie an den entsprechenden Teilen der Füße kleine Eindellungen, die halb- bis dreiviertelkreisförmig werden können und eine Eigentümlichkeit des Gichtgelenkes sein sollen (s. Pfeile in nebenstehender Textabbildung). Als



Abb. 67  
Pseudotophus an der Endphalanx des  
Daumens bei P. lyarthritis chronica  
(aus G. J. Gicht und Rheuma  
tismus 1908 Abb. 14 S. 25)



Skelettkontur  
eines Fingers



Skelettkontur eines  
Metacarpus I samt  
Handwurzelknochen



Skelettkontur  
einer Großzehe

(Aus A. Kohler Grenzen des Normalen und Anfänge des  
Pathologischen im Röntgenbilde 1910)

Grundlage dieser Veränderungen werden subperiostale Tophusbildungen angesprochen. Es muß zugegeben werden, daß man bei der Gicht manchmal diese hochförmigen ...

Wir können die gleichen Aus-  
nder häufig bei nichtgichtischen,  
im Röntgenbild zu sehen be-

... was für die Halbmondbildungen gilt, muß auch für die  
Sporn- und Exostosenbildung und für alle proliferativen Prozesse die vom

daß es bei der gichtischen

... sehr selten zur Ankylose kommt, ist nicht durchaus zu-  
treffend. Handelt es sich bei der gichtischen Veränderung um eine Tophus-  
bildung, dann herrscht allerdings die destruktive Reaktion, die Decalcination,  
vor. Bewirkt das harnsaure Natrium am Knochen aber ...

ist, Tophusbildung und für die Gicht uncharakteristische proliferative Spornbildung und knocherne Ankylosierung an einer Extremität gleichzeitig vor kommen Röntgenologisch läßt sich eine Differentialdiagnose der Arthritis urica von anderen chronisch entzündlichen deformierenden Prozessen nur dann durchführen, wenn sich charakteristische Tophusbildungen zeigen. Alle übrigen destruktiven und proliferativen Prozesse sind nicht charakteristisch für die Gicht und können auch bei jeder anderen chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung im Röntgenbild beobachtet werden.

### Die Therapie der Gicht.

#### Ernährungs- therapie

Aus der von uns entwickelten Vorstellung über das krankhafte Geschehen bei der Gicht ist es selbstverständlich, daß für das Zustandekommen der Krankheit nicht nur die endogene Konstitution, d. h. das Unvermögen, die Harnsäure in hoher Konzentration auszuschcheiden, sondern auch das exogene Moment die vermehrte Zufuhr von Harnsäurebildnern, verantwortlich zu machen ist.

Hier sollen zunächst die Maßnahmen besprochen werden, welche durch eine diätetische Verordnung die Harnsäurebildner aus der Nahrung möglichst fern halten. So überflüssig es nach der theoretischen Einleitung, in der die Frage der Harnsäurebildung aus ihren Vorstufen eingehend behandelt wurde, erscheinen mochte nochmals auf den Mechanismus der Harnsäurebildung zurück kommen, sei doch hier abermals hervorgehoben, daß Eiweißzufuhr und Harnsäureausfuhr in keinem Zusammenhang stehen, daß das Eiweiß selbst keine Vorstufen der Harnsäure enthält, und daß eiweißhaltige Nahrung nur dann zum Harnsäurebildner werden kann, wenn sie in der Form von geformten Zellen sei es pflanzlicher oder tierischer Herkunft, gereicht wird. Nur der in der geformten Zelle vorhandene Kern enthält Purinstoffe und damit Harnsäurebildner. Wenn in sehr vielen Lehrbüchern noch heute auf die besondere Unzuverlässigkeit der Eiweißnahrung hingewiesen wird, so ist dies im Sinne der neueren Stoffwechselforschung dahin einzuschränken, daß es nicht das Eiweiß ist welches zur Harnsäuremehrbildung Anlaß gibt, sondern die in dem geformten Eiweiß enthaltenen Kernsubstanzen. Je kernreicher eine Eiweißnahrung ist, desto mehr wird sie die Harnsäureausscheidung belasten. Den Gehalt an Harnsäurebildnern (Purinkörper) gibt folgende Tabelle wieder, die aus Untersuchungen an der 2 Medizinischen Klinik in München (Friedrich von Müller) gewonnen wurde.

#### Gehalt einiger Nahrungsmittel an Harnsäurebildnern (Purinkörpern)

|             |         |                 |         |
|-------------|---------|-----------------|---------|
| Kalbsbries  | 1,27 ‰  | Schweinefleisch | 0,146 ‰ |
| Rindsleber  | 0,3 ‰   | Rindfleisch     | 0,15 ‰  |
| Huhn        | 0,185 ‰ | Boullion        | 0,03 ‰  |
| Kalbfleisch | 0,16 ‰  | Fleischextrakt  | 2—5 ‰   |
| Fische      |         |                 |         |
| Olssardinen | 0,35 ‰  | Lachs           | 0,14 ‰  |
| Karpfen     | 0,18 ‰  | Kabeljau        | 0,07 ‰  |
| Gemüse      |         |                 |         |
| Spinat      | 0,08 ‰  | Erbsen          | 0,047 ‰ |
| Bohnen      | 0,08 ‰  | Hafermehl       | 0,064 ‰ |
| Linsen      | 0,075 ‰ | Schwarzbrot     | 0,04 ‰  |

Arm an Harnsaurebildnern sind

|                   |            |           |   |       |
|-------------------|------------|-----------|---|-------|
| Kartoffeln        | 0 006 %    | Salat     | } | 0 0 % |
| Hühnerrei         |            | Gurken    |   |       |
| Grieß             | 0 0 %      | Weißkraut |   |       |
| Reis              |            | Mohrruben |   |       |
| Weißbrot          |            | Obst      |   |       |
| Verschiedene Käse | 0 0—0 01 % |           |   |       |
| Getranke          |            |           |   |       |
| Lagerbier         | 0 016 %    | Bordeaux  |   | 0 0 % |

Eine weitere Tabelle von Th von Fellenberg<sup>266</sup> sei ebenfalls angeführt. Es sei besonders auf den relativ hohen Puringehalt der Hulsenfruchte hingewiesen.

Puringehalt pflanzlicher Produkte in Prozentgehalt von frischer Substanz (Th von Fellenberg<sup>266</sup>)

|                      |       |               |                 |       |
|----------------------|-------|---------------|-----------------|-------|
| Weißmehl             | 0 014 | Hulsenfruchte | Linsen          | 0 150 |
| Ganzer Weizen        | 0 064 |               | Erbsen gelbe    | 0 096 |
| Weizenkleie          | 0 084 |               | Erbsen schwarze | 0 133 |
| Grünkern             | 0 076 |               | Bohnen weiße    | 0 095 |
| Roggen               | 0 057 | Walnüsse      |                 | 0 018 |
| Gerste               | 0 056 | Haselnüsse    |                 | 0 021 |
| Haferflocken         | 0 064 | Mandeln       |                 | 0 019 |
| Maiskorn             | 0 037 | Eierschwamm   |                 | 0 030 |
| Geschälter Reis      | 0 039 | Pfifferling   |                 | 0 014 |
| Reiskleie            | 0 104 | Kartoffeln    |                 | 0 01  |
| Kastanien            | 0 035 | Tormentur     |                 | 0 018 |
| Gelbe Rüben          | 0 017 | Tomaten       |                 | 0 009 |
| Kohlrabi             | 0 01  | Aubergine     |                 | 0 011 |
| Reittiche Radieschen | 0 01  | Schnittbohnen |                 | 0 039 |
| Schwarzwurzel        | 0 004 | Blumenkohl    | 0 036—          | 0 048 |
| Zwiebel              | 0 003 | Rosenkohl     |                 | 0 040 |
| Knoblauch            | 0 018 | Grünkohl      |                 | 0 029 |
| Lauch                | 0 036 | Weißkraut     |                 | 0 011 |
| Schnittlauch         | 0 01  | Rotkraut      |                 | 0 018 |
| Gurken               | 0 007 | Spinat        | 0 035—          | 0 066 |
| Kurbis               | 0 006 | Kopfsalat     |                 | 0 031 |

von  
ferne

den Genuß von Bries oder Leber einen Anfall eintreten. Jede Gichtdiät muß das dauernde Verbot des Genusses innerer Organe gleichviel welcher Zubereitung als Grundlinie festhalten.

In dem Puringehalt von Fleisch, ob rotes Fleisch oder sog. weißes Fleisch (Kalbfleisch, Hühnerfleisch) besteht kein wesentlicher Unterschied. Es ist aber zu bedenken, daß die Fleischarten, welche gemeinhin als leicht verdaulich gelten, da sie von jungen Tieren stammen, Kalbfleisch, Hühnerfleisch durch ihren relativen Kernreichtum gegenüber dem Fleisch älterer Tiere bei der Gichtdiät keinen Vorzug haben. Je weniger Fleisch genossen wird, um so besser ist es für die Belastung der Harnsaureausscheidung. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzuschränken. Bei leichten Fällen wird man

2—3 Fleischmahlzeiten in der Woche nicht über 150 g Rohgewicht pro Zeit ohne Gefahr einschalten können. Man muß hier beim Verbießen des Fleis streng individualisieren. Dem einen fällt es leicht sein Regime auf eine ve rische Diät umzustellen, dem anderen ist das Entsagen von Fleisch die gr Entbehrung. Solchen Patienten soll man ruhig mehrere Fleischmahlzeiten gekochtem Rindfleisch gewahren, ehe man Gefahr läuft, daß sie die Vorse nicht halten. Die Überzeugung, daß Arzt und Patient sich gegenseitig r tauschen ist Voraussetzung für jede diätetische Therapie. Der Genuß Fischen ist dem von Rindfleisch hinsichtlich seines Purin gehaltes gleichzu e Gekochtes Fleisch enthält weniger Purine als gebratenes Fleisch, da ein der Purine durch das Kochen ausgezogen wird und in der Flei chbrühe in Lo geht. Fleischbrühe enthält aus diesem Grund nicht unwesentliche Mengen Harnsaurebildnern. Den eindeutigsten Beweis für den Erfolg einer fleischar Kost beim Gichtkranken lieferte das große Massenexperiment des Kriege den fleischarmen Hungerjahren der Kriege- und Nachkriegszeit, deren furch liches Erlebnis uns nur allzu rasch aus dem Gedächtnis schwand. Ist die C aus den Krankensälen der allgemeinen Krankenanstalten verschwunden wesen. Auch die Prasser und Sauffer wurden auf ein Mindestmaß zurückgef. Ihre Gichtanfälle traten nicht mehr auf. Mit der Rückkehr zur flei chrei Lebensweise, besonders bei uns in Bayern, ist die Gicht wieder in Frsche r getreten. Die Einhaltung eines fleischarmen und sogar fleischarfreien Regi kann erst dann von Erfolg sein, wenn dieses Regime Monate, ja jahrelang l gesetzt wird. Nur auf diese Weise ist es dem Körper möglich, sich seiner nierten Harnsaure zu entledigen.

Es ist nicht gleichgültig, zu welcher Tageszeit die Fleischmahlzeit in Gichtregime eingesetzt wird. Hirschstein<sup>14</sup> konnte zeigen, daß die star Harnsaureausscheidung sich in den frühen Tagesstunden vollzieht, wahr nachts die Harnsaureausscheidung gleichsam eine physiologische Verminder erfährt. So ist es auch zu erklären, daß der Gichtanfall meistens nach ein Exzeß in der Abendmahlzeit, nach einem frohlichen Trinkgelage, das bis in Morgenstunden hinein dauerte, auftritt. Die Fleischmahlzeit ist deshalb w sie zwei bis dreimal die Woche einem Gichtkranken zugestanden wird, i Frühstück oder zum Mittagessen zu verabreichen.

Nach den oben angeführten Tabellen erscheint es unbedenklich, einem Gic kranken purinarmes Eiweiß in Gestalt von Milch, Eier, Kase zu reichen. Diese Nahrungsmitt zeigt, daß auch von Harnsaure str if die Sekretprodukt des Darmes und die damit verbundene endogene Purinausscheidung (Pankre sekret) bezogen. Es wurde hierfür der Name Reizharnsaure<sup>15</sup> geprägt. Ausdruck der neuerdings von Brugsch und seinen Schülern auf die Be achtung Anwendung fand, daß bei parenteraler Zufuhr von Harnsaurebildn unter Umständen mehr Harnsaure ausgeschieden als eingeführt wurde. Reizharnsaure, alterer und neuerer Deutung, dürfte wohl durch eine verstar demn sein au me du tisch zu wirken vermag. Aus diesem Gesichtspunkte heraus dürfte die Reizha saure, nicht Eiweißgenuß als Diuresewirkung zu deuten sein, dazu mag ne in gewissem Umfange eine endogene Harnsaureproduktion aus Sekreten komm

Jedenfalls ist der Genuß von purinarmerm Eiweiß wie Milch und Kase dem Gichtkranken in vollem Maße zu erlauben.

Wir sehen nicht allzu selten, daß nach langen Perioden purinfreier diät purinarmer Ernährung die Fähigkeit des Organismus für die Harnsaurekonzentration im Urine sich erholt. Von den verschiedenen Untersuchern zuerst von Noorden und Schliep<sup>228</sup> wurde vorgeschlagen, ähnlich wie bei der Zucker-toleranz durch Zulage von Harnsaurebildnern die Fähigkeit des Organismus die Harnsäure auszuschcheiden in Intervallen zu bestimmen und sich dadurch

zu stellen, inwieweit der Organismus nach lang dauernder Purinenthaltung für kurze Zeit die Harnsäure wieder im Urine konzentrieren kann, daß aber diese Fähigkeit nach langer dauernder Belastung zurückgeht und zur Retention führt. Es kann aber auch das Gegenteil der Fall sein. Ein gesunder Organismus kann durch lang dauernde Perioden purinfreier Ernährung seine ganze Harnsäure aus den Geweben ausschwemmen und bei einer neuerlichen kurzen Belastung die zur Belastungsprobe zugeführten Purine in seinen purinverarmten Geweben retinieren und dadurch eine Insuffizienz der

Gründe ist die Belastungsprobe zur Erkennung des Harnsaur

Relation Blutharnsäure zu Urinharnsäurekonzentration ist gerade bei lang dauernden Perioden purinarmer Ernährung ein besseres Kriterium.

Fette und Kohlenhydrate kommen nach unseren heutigen Kenntnissen wegen ihrer chemischen Konstitution als Urinbildner nicht in Frage. Damit wurde sich erübrigen, auf ihre Verwendung bei der Gichtdiät näher einzugehen, wenn nicht ältere Angaben vorlagen, die sowohl von Fetten (Cantani<sup>222</sup>) wie auch von Kohlenhydraten (Cantani, Pfeiffer, Fbstein<sup>223</sup>) streng abraten zu müssen vermeinen. Diese Angaben der älteren Autoren beruhen auf einer irrtümlichen Voraussetzung: Kohlenhydrate und Fette verbrennen im intermediären Stoffwechsel zu Kohlensäure und Wasser, sie sind also eine schlackenfreie Kost, welche das Ausscheidungsvorgan weder mit Harnsäure noch anderen Stoffwechsel-schlacken belastet. Theoretisch konnte man willkürlich große Mengen dieser Nährstoffe einem Gichtkranken geben, ohne den Gichtkranken zu gefährden. Man muß immer als ersten Grundsatz jeder diätetischen Therapie der Gicht festhalten, daß man sowohl bei mageren wie auch fetten Gichtkranken nicht über den Bedarf ernähren soll. Dies gilt ganz besonders noch, wenn der Gicht mit Diabetes oder Fettleibigkeit kompliziert ist. Bei diabetischen Gichtkranken soll die Kost aus wenig Eiweiß (Milch, Eiern, Kase) und aus reichlich Fett bestehen. Eiweiß nicht mehr als 1—1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht. Im wesentlichen soll der Calorienbedarf bei den diabetischen Gichtkranken mit Fett in Gestalt von Butter und Gemüse sowie Speck abgedeckt sein. Bei

Fette und Kohlenhydrate

Schwere der Erkrankung wie oben auseinander gesetzt, zwei bis drei Fleisch die Woche geben.

Fruchte sind für den Gichtkranken in jeder Form erlaubt. Es ist nicht, daß die Pflanzen-säure zu kohlensäuren Alkalien verbrennen und sich



Harnsaureausschwemmung erleichtere, ist nicht richtig. Die auf dieser Voraussetzung beruhenden Fruchtkuren von denen besonders die Citronenkur (10 bis 14 Citronen im Tag) sich bis in die neuere Zeit einer gewissen Beliebtheit erfreute (Klemperer<sup>232</sup>), sind ohne Einfluß auf die Harnsaureausscheidung und damit auf das gichtische Syndrom dem zur Verdauungsstörung reiten. Gegen eine vernünftige Gichtkranken nichts einzuwenden.

Kaffee und Tee

In sehr vielen Lehrbüchern findet man Kaffee und Tee in der Diätetik der Gichtkranken verpönt. Meiner Ansicht nach zu Unrecht. Schittenhelm<sup>177</sup> und Kotake<sup>178</sup> haben zwar durch Organversuche nachweisen können, daß die Methylpurine Coffein, Theobromin teilweise entmethyliert werden. Es ist aber sehr zweifelhaft, ob die Entmethylierung bis zum Xanthin führt oder bei den Methylpurinen stehenbleibt. Sollten wirklich kleinste Mengen bis zum Xanthin entmethyliert werden, was durchaus nicht bewiesen ist, so würde die Harnsaureausscheidung dadurch nicht in bemerkenswerter Weise beansprucht werden. Die vielfach beobachtete Harnsauremehrausscheidung nach Coffein und Teegenuß beruht auf der diuretischen Wirkung der Tri- und Dimethylxanthine. Eine derartige diuretische Wirkung erscheint mir eher die Gicht günstig als ungünstig zu beeinflussen. Aus diesen Gründen möchte ich Kaffee und Tee dem Gichtkranken nicht vorenthalten.

Getränke

Das beste Getränk für den Gichtkranken sind Getränke mit Zusatz von alkalischen Salzen. Gute reichlicher Menge getrunken erleichtern die Spultherapie in mäßigen Grenzen wird immer guten Erfolg haben. Allerdings darf man dies nicht übertreiben und Wasserkuren bis zu 10 l, wie dies Cadet de Vaux<sup>232</sup> getan hat, anempfehlen. Eine Flüssigkeitsmenge von 2 hochstens 2 1/2 l Leitungswasser oder Tee im Tag sollen nie überschritten werden. Auf den Gebrauch von Mineralwässern soll bei der medikamentösen Therapie näher eingegangen werden. Es sei aber schon hier festgehalten, daß Leitungswasser oder Wildwasser wegen ihrer Salzarmut den Vorzug verdienen.

Streng zu verbieten ist dem Gichtkranken der Alkohol in jeder Form. Gichtanfalle kommen meistens unmittelbar nach alkoholischen Exzessen. Auf die Schädlichkeit des Alkohols ja sogar auf die ursächliche Wirkung des Alkohols auf die Gicht näher eingegangen. Als zu nennen man einen

leichten Weißwein. Aus erzieherischen Gründen suche man aber möglichst auch die kleinste Menge Alkohol von dem Speisezettel des Gichtkranken fernzuhalten.

Wie beim Diabetes so gilt auch beim Gichtkranken der Grundsatz: alles was nicht zur Ernährung des Körpers dient, ernährt nur die Krankheit. Maßhalten ist oberster Grundsatz der Diätetik. Ich verzichte auf die Wiedergabe eines speziellen Kostzettels für den Gichtkranken und wiederhole nur die prinzipiellen Dinge:

1 Verbot aller innerer Organe: Bries, Leber, Niere,

2 Verbot aller alkoholischen Getränke

3 Möglichst Einschränkung des Fleischgenusses 2—3 Fleischmahlzeiten die Woche,

4 Umstellen der ganzen Kost auf ein vegetarisches Kohlenhydrat Fett Regime

Die diätetischen Vorschriften der sekundären Gicht sind die gleichen wie bei der primären Gicht, nur daß noch strenger auf Ausschaltung des Fleisches

nd aller Eiweißarten geachtet werden muß Eine schlackenfreie Kohlenhydrat  
ett Diät ist bei der sekundären Gicht einzuhalten

### Medikamentöse Therapie.

- 1 die harnsaureausscheidende Funktion der Niere zu stimulieren,
- 2 das in den Geweben retinierte harnsaure Natron herauszulösen und zur Ausscheidung zu bringen,
- 3 die Entzündung und die Schmerzen an den von Gicht befallenen Gelenken und anderen Körperteilen zu lindern

beeinflussen sollen, gehörte  
(Tetraoxybenzoesäure) Die  
indern Ein Heilmittel der  
Gicht, das die Harnsaureausscheidung herabsetzt, wurde nach unserer Auf  
fassung der Ätiologie der Gicht eher die Krankheit verschlechtern Trotzdem  
und von der Chinasäure und ihren Derivaten (Urosin = Lithiumsalz der China  
säure, Sidonal = Verbindung der Chinasäure mit Piperazin, Neusidonal = China  
säure hat sich  
andere  
Harn  
China

saurewirkung sind auf die analgetische Wirkung der aus der Chinasäure ent  
stehenden Benzoesäure, die mit der Salicylsäure auf das engste verwandt ist,  
zurückzuführen Die Ära der Chinasäuretherapie hat aber trotz ihres Irrweges  
zu einem ausgezeichneten Gichtmittel geführt Ähnlich wie im Sidonal die China  
säure mit Piperazin verbunden ist, versuchten Nicolaier und Dohrn<sup>192</sup> den  
Phenylrest mit einer anderen Base, dem Chinolin, zu verketteten Es resultierte  
aus diesen Versuchen die 2 Phenylchinolin 4 carbonsäure, der der Handelsname  
Atophan gegeben wurde Das Atophan ist nun tatsächlich ein spezifisches  
Mittel für die Gicht Es greift da an, wo die Krankheitsursache der Gicht sitzt,  
an dem Ausscheidungsvermögen der Niere für die Harnsäure Durch das Atophan

auf die Leber vermeidet man am besten bei der protrahierten Atophangabe dadurch, daß man Pausen der Medikation einschaltet. Bei Gichtkranken mit gehäuftten Anfällen gibt man am besten 3 Atophantage mit 2 g pro die, 2 Tage Pause und dann wieder 3 Atophantage. Man kann auch täglich, wochenlang 1 g Atophan gefahrlos geben und die Kranken anfallsfrei halten. Manche Menschen reagieren auf Atophan mit Magenschmerzen, sehr häufig kann man diese Beschwerden durch kleine gleichzeitige Gaben von Natrium bicarbonicum vermeiden. Das Novatophan (Methylatophanester) und das Acitrin (Athylester des Atophans) sollen die unangenehme Nebenwirkung auf den Magen nicht haben. Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen diesen Präparaten und dem Atophan ist meistens nicht festzustellen. Das gleiche gilt von dem Iriphan (Strontiumsalz der 2 Phenyl Chinolincarbonsäure) dem Hexophan (Oxyphenylchinolindicarbonsäure) und dem Atochinol (Allylester der Phenylchinolincarbonsäure). Das Artosin (die Phenylchinolanthranilcarbonsäure) hat in manchen Fällen eine stärkere Wirkung auf die Harnsäureausscheidung als das ursprüngliche Atophan. Eine Paarung des Atophans mit Salicylsäure hat zu dem Atophanil geführt, das auch intravenös gegeben werden kann. Die schmerzhindernde Wirkung der Salicylsäurekomponente dieses Präparates wird manchmal angenehm empfunden, jedoch ziehe ich bei chronischer Gabe die orale Medikation von Atophan oder Artosin vor.

Gleichzeitig mit der Atophangabe soll reichlich Wasser getrunken werden. Es ist zweckmäßig, kleine Mengen von Natrium bicarbonicum mit dem Atophan zu geben, da einerseits, wie oben besprochen, die individuellen Magenschmerzen gelindert werden, andererseits durch Alkalisieren des Urins ein Ausfallen von

Dies gilt besonders  
konkremente in den  
daß durch Natrium  
beschleunigt wurde

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen: Ist es überhaupt möglich, durch Alkali-zufuhr oder durch Gabe basischer, organischer Substanzen die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure in den Geweben günstig zu beeinflussen und die Harnsäureausscheidung zu erleichtern? Diese Frage hat deshalb große Bedeutung, weil man Trinkkuren mit alkalischem Wasser (Vichy-Célestin, Fachinger Wildunger, Salzschlirfer, Wiesbadener) bei der Gicht verordnete. Die Harnsäure ist, wie in der theoretischen Einleitung ausgeführt wurde, zum größten Teil als Natriumsalz in molekularer Lösung in den Geweben vorhanden. Inwiefern eine intermediäre Kolloidform der Harnsäure (Schade<sup>254</sup>) neben der molekularen Lösung des harnsauren Natrons in Frage kommt, steht noch zur Diskussion. Halten wir uns aber an die Tatsache, daß im Blute und in den Geweben die Harnsäure als Natriumsalz in Lösung ist, so ist einwandfrei durch verschiedene Untersucher, besonders von His und Paul<sup>274</sup> festgestellt worden, daß nach dem Massenwirkungsgesetz das Hinzufügen jedes Na Ions, sei es als Kochsalz oder als anderes Natriumsalz, die Löslichkeitsbedingung des Natriumrates verschlechtert. Von Loghem<sup>275</sup> wies nach, daß bei gleichzeitiger Verfütterung von Alkalien Harnsäureinjektionen Ablagerungen von Uraten verursachen, da der Alkaligehalt der Gewebe erhöht wurde. Alkalische Wasser müssen nach diesen Untersuchungen die gleich ungünstige Wirkung auf die Lösungsbedingungen des Natriumrates im Körper haben. Sie werden daher eher von Nachteil als von Vorteil sein. Wenn trotzdem seit langem derartige Wasser, besonders Vichy, Fachinger und Wiesbadener Wasser von Gichtkranken ohne sichtbare Nachteile getrunken werden, so ist sicherlich die ungünstige Alkalwirkung durch die reichliche Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen worden. Was für die Wasser mit

Gehalt an Na Ionen gilt, ist auch für die sog. Lithiumquellen (Abmannshäuser Quellen) anzuwenden. Man versuchte außer durch anorganische Alkalien auch durch organische Basen die Löslichkeit des Natriumurates im Körper zu befördern. Im Reagenzglas zeigen Piperazin, Piperidin und andere organische

anderer organischer Basen immer das schwerer lösliche Mononatriumurat bilden und auch reversibel durch diese Basen nicht in Lösung gebracht werden können. Die Praxis lehrte die Wirkungslosigkeit dieser Mittel.

Von der gleichen Voraussetzung, das harnsaure Natron in eine leichter lösliche Form überzuführen, gingen die Untersuchungen von Nicolaier<sup>276</sup>, His<sup>277</sup> aus, indem sie die Harnsäure in eine leicht lösliche Diformaldehydverbindung überzuführen trachteten. Es wurde Urotropin, das intermediär Formaldehyd abspalten sollte, und Citarin (Anhydromethylencitronensaures Natron), das im Reagenzglas beim Erwärmen ebenfalls Formaldehyd abspaltet, in die therapeutische Praxis eingeführt. Es ist ganz unsicher, ob aus diesen Mitteln im intermediären Stoffwechsel Formaldehyd entsteht. Jedenfalls hat die praktische Erfahrung weder von Urotropin noch von Citarin den eindeutigen

sauren im Blute mit der Harnsäure leicht lösliche gepaarte Verbindungen eingehen. Diese Voraussetzung Minkowskis hat sich in dieser Form als irrig erwiesen, ebenso auch die therapeutische Anwendung von Nucleinsäure, id est Solurol. Man kann wohl mit Recht sagen, daß alle Bestrebungen, das harnsaure Natron aus den Geweben durch Zufuhr von Substanzen, die die Löslichkeitsbedingungen des harnsauren Natrons verbessern sollten, nicht zum Ziel geführt haben. Für die Praxis ist weder die Anwendung von Alkalisalzen noch von alkalischen Wassern noch auch die sonstigen Mittel, welche die Löslichkeit der Harnsäure verbessern sollten, nach unseren Erfahrungen anzuraten.

Unter dem Namen Sanarthritis wird ein von Heilner<sup>278</sup> angegebener Knorpel extrakt in den Handel gebracht. Der Knorpel extrakt soll intravenös injiziert, bei allen Gelenkerkrankungen, ob gichtisch oder entzündlicher Natur, den durch

kenntnisverhältnissen geändert werden. Ich selbst verfüge über keine Erfahrungen mit der Radiumtherapie, da mich die negativen Ergebnisse fast aller Nachprüfer der Radiumwirkung auf die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihre therapeutische Beeinflussung durch radioaktive Substanzen abgehalten haben. Umher<sup>125</sup> glaubt sogar in mehreren Fällen eine ungünstige Beeinflussung und das gehäufte Auftreten von Gichtanfällen beobachtet zu haben. Auf den Radiumgehalt verschiedener Wasser, besonders der Wildwässer, wurden auch die sog. Erfolge von Badekuren bei der Gicht bezogen. Auf den therapeutischen Wert der Trinkkuren in Badeplätzen sind wir bereits bei der Besprechung der Alkalizufuhr näher eingegangen und haben die Nachteile von alkalihaltigen Wasser erwähnt. Ein Radiumgehalt derartiger Wasser kann zweifellos die nachteilige Wirkung der Na-Ionen dieser Quellen nicht paralysieren. Die Indikation zu Badekuren mit diesen mineralhaltigen Flüssigkeiten dürfte in einzelnen Fällen noch mehr die individuelle Beurteilung des Krankheitsfalles erheischen als die Trinkkuren. Bei milden Fällen von Gicht kann eine Badekur nicht schaden. Handelt es sich aber um fortgeschrittene Krankheitszustände der primären konstitutionellen Gicht, bei der Nieren- und Herzerkrankungen bereits festzustellen sind, oder um eine sekundäre Gicht, bei der das Gichtsyndrom als Folge der Nierenerkrankung aufgetreten ist, so kann durch forciertes Baden nur Schaden angerichtet werden. Mit dieser Beurteilung der Trink- und Badekuren für die Therapie der Gicht erscheint es ziemlich überflüssig, auf den Wert der einzelnen Badeplätze für die Therapie der Gicht in den Kurorte durch die Art seines Wasseranspruch auf die Beeinflussung der Gicht.

Anders steht es mit den physikalisch-therapeutischen Maßnahmen, die gerade in den Badeplätzen sowohl in der Art als auch in der Form eine besonders bemerkenswert erscheinende Vollkommenheit der Anwendung erreicht haben (Wiesbaden, Baden-Baden, Wildbad, Gastein). Von den physikalisch-therapeutischen Maßnahmen, die günstig auf die lokalen Symptome der Gicht und auf die sekundär reaktiv entzündlichen Prozesse der Gewebe des Gelenkes und auf das periartikuläre Gewebe einwirken, seien an erster Stelle die Moor-

Die feuchte Wärme an den Gelenkenenden ist, hat auf ihr günstigen Ein-

fluß. Badeorte wie Pstyán, die oberbayerischen (Kohlgrub, Aibling) und böhmischen Kurbäder (Karlsbad, Franzensbad) haben als Hauptattraktion diese Art der Applikation feuchter Wärme. Von Dampf- und Heißluftbädern, sei es all-gemeiner oder lokaler Art, von elektrischer Wärme, von ultravioletten Strahlen habe ich keine Erfolge bei der chronischen Gicht gesehen.

Besonders günstig wird die Massage nach solchen Wärmeapplikationen gerühmt. Die Massage allein ohne vorausgegangene Wärmeeinwirkung auf die Gelenke wird in gleicher Weise empfohlen. Ich zitiere hier den bekannten Ausspruch William Temples<sup>281</sup>, daß kein Mensch an Gicht leiden wurde, der einen Sklaven unterhalten konnte, welcher ihn regelmäßig massiert. Die erfahrensten Gichtkennner Garrod, Ebstein, Minkowski äußern sich in gleichem Sinne günstig über die Massage und empfehlen nicht nur die passive Bewegung des erkrankten Gelenkes, sondern auch sportliche Körperbewegung jeder Art im anfallsfreien Stadium. Die Anregung der Zirkulation durch die Körperbewegung

den Gichtanfall hintanhaltend. Im Anfall selbst möchte ich aber jede Art von forcierter Körperbewegung widerraten. Mit den Vorstellungen und den tatsächlichen Verhältnissen der frischen lokalen Entzündung scheint es nicht vereinbar zu sein, daß eine übermäßige Bewegung des entzündeten Organes den Ausgang der Entzündung günstig beeinflussen sollte. Im akuten Anfall ist das befallene Gelenk ruhig zu stellen. Ist der Anfall im Großzehengelenk, so ist das Gehen nur in ganz großen Filzschuhen zu erlauben, in denen man durch Watteverband das Gelenk fixieren kann.

Absolute Ruhigstellung des befallenen Gelenkes ist die Vorbedingung für jede medikamentöse Therapie beim akuten Gichtanfall. Man laßt am besten das befallene Gelenk in Watte oder Flanell einwickeln und sorgt durch eine leichte Pappschiene oder Spreukissen für Fixation. Manchmal hört man auch von Patienten, daß sie die Kälte am befallenen Gelenk besser ertragen als die Wärme.

Behandlung des  
akuten Gicht-  
anfalls

Das souveräne Mittel für den akuten Gichtanfall ist seit alters her die aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) gewonnene Droge. Man findet irrtümlich angegeben, daß Stoerk, ein Wiener Arzt, das *Colchicum* in die Therapie der Herbstzeitlose eingeführt hat. Das ist eine falsche Angabe. Die Herbstzeitlose ist eine giftige Pflanze, die in der Geschichte der Gichttherapie eine wichtige Rolle spielt.

Wirkung  
Das ist

konnten an keinem Organ eine charakteristische Veränderung nachweisen. Die Wirkung der Herbstzeitlose ist eine spezifische Wirkung auf die Entzündung. Es ist aber nicht einzusehen, warum das *Colchicum* auf andere schmerzhaft Gelenkerkrankungen ohne Wirkung auf die Schmerzen bleibt. So dunkel die Wirkungsart des *Colchicins* ist, so eindeutig ist sein von allen Klinikern bestätigter therapeutischer Effekt. Eine Zeitlang ist das Mittel als Gift betrachtet worden, heute sind sehr viele Ärzte wegen (Erbrechen, Durchfälle, vasomotorische Erscheinungen) nach meinen Erfahrungen sehr wahrscheinlich ein schlechtes Präparat zurückzuführen. Sowohl die Droge als auch die Tinctur des kristallisierten *Colchicins* in Ampullen habe ich toxische Erscheinungen beobachtet.

nungen bei kleinen Dosen gesehen. Man muß größtes Gewicht darauf legen, daß nur solche Präparate verabreicht werden, die unter strengstem Luftabschluß aufbewahrt worden sind. Diese Bedingung erfüllt am besten das krystallisierte Colchicin. Krystallisierte Präparate wurden zuerst von Houdé 1884 dargestellt. In neuerer Zeit bringt Merck Colchicinum crystallisatum in den Handel. Das Mercksche Präparat wie auch die Granules titrés Colchicine Houde à 1 mg sind einwandfreie Präparate. Man schreibt das Colchicin am besten in Pillenform à 1 mg auf, vermeide aber größere Zahlen von Pillen, da das Colchicin an der Luft verdirbt. Man kann 3—5 mg pro die verordnen. Man soll sofort das Colchicin absetzen, sobald Durchfall eintritt. Bei einer richtigen Medikation wird immer Durchfall eintreten. Es ist das Zeichen, daß das Maximum der Wirkung erreicht ist. Von einer Dauergabe des Colchicins ist dringend abzuraten. Das Colchicin soll nur im Anfall gegeben und höchstens 4—5 Tage während des Anfalls weiter verabreicht werden. Tritt gleich am ersten Tag Durchfall auf, so setze man das Mittel einen Tag aus und versuche mit kleineren Dosen, den Anfall zu kopieren.

Es ist ein Anfall. Er ist in jedem Falle. Ist die Colchicinalgabe um so wirkungsvoller, je früher sie erfolgt. Bei gehäuftem Gichtanfall darf man nicht zu lange das Colchicin fortlaufend verabfolgen.

sog. Geheimmitteln weniger leicht toxische Nebenwirkungen beobachtet als bei Colchicinum. Das berühmteste dieser Mittel enthält neben Colchicin Convallaria majalis. Er wird in Gaben von 1—3 Teelöffeln pro wird von sehr vielen als besser gerühmt. In

der Zusammenstellung

Alberts Remedy

erwähnt ein in E

and rheumatic p

kein Colchicin enthält, aber nach Umbers Analysen colchicinhaltig ist. Umbers sah von einer Medikation von dreimal täglich je zwei Pillen nach der Mahlzeit keine Schädlichkeit. Im allgemeinen wird das krystallisierte Präparat in Pillenform verordnet. Das Colchicinpräparat der Wahl beim akuten Gichtanfall sein. Bei prophylaktischer Gabe bei leichtesten Beschwerden sind 1—2 Teelöffel des Likors Bejean gut zu nehmen. Es sei noch einmal betont, daß das Colchicin nicht chronisch, sondern nur im Anfall gegeben werden soll, daß es aber im Anfall gegeben vollständig gefahrlos und von ausgezeichneter Wirkung ist.

## L. Gichtähnliche Erkrankungen bei Tieren

Rudolf Virchow<sup>218</sup> hat im Jahre 1866 in einem Schinken, der ihm zur Untersuchung auf Trichinen überwiesen war, krystallinische Ablagerungen gefunden. Die chemische Untersuchung dieser Ablagerung veranlaßte Virchow zu der Beschreibung, daß sich im Schweinefleisch des untersuchten Tieres harte Konkretonen eines organischen krystallinischen Körpers, der am meisten mit dem Guanin übereinstimmt, fanden und es scheint daraus zu folgen, daß bei

Schweinen eine Krankheit vorkommt die in ähnlicher Weise wie die Gicht beim Menschen mit Ablagerungen von harnsaurem Natron einhergeht, Guanin

mutung Virchows daß es sich um Guaninablagerung handelt bestätigt

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die Feststellung von Pecile<sup>221</sup> daß Guaninricht im Harn eines an Guaninricht erkrankten Schweines Guanin gefunden wird der Schweine

daher keine Parallele Während bei der Harnsauregicht des Menschen im Urin

den Harnleiter bei Hühnern Tauben und auch bei Reptilien unterbanden (Zaleski<sup>224</sup> Pawlinoff<sup>225</sup> Schröder<sup>226</sup> Colasanti<sup>227</sup>) Es wurden im Herz muskel in der Milz und der Niere reichliche Harnsaureablagerungen gefunden Ebstein<sup>212</sup> Aschoff schädigten die Vogelnieren durch Gifte und erreichten ebenfalls schwere Ausscheidungsstörungen und konsekutive Harnsaureablagerungen in den Organen Obgleich diese Vogelgicht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Harnsauregicht des Menschen hat so besteht eben doch eine wesentliche Verschiedenheit in der Tatsache daß bei den Vögeln alle stickstoffhaltigen Stoffwechselschlacken durch Synthese rückläufig zur Harnsaure synthetisiert werden und die Harnsaure bei den Vögeln zum einzigen Endprodukt des gesamten Eiweißstoffwechsels wird während beim Menschen die Harnsaure lediglich als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels anzusehen ist Eine Schädigung des Aus

## Literaturverzeichnis

### Zusammenfassende Darstellungen

Brahm (Pyrimidine) In Oppenheimer Handbuch der Biochemie I S 267



heimer Handbuch der Biochemie 8, S 580 1924 — Quantitative Bestimmung des Purinstoffwechsels In Abderhalden Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt IV, T 9, S 895 — Steudel, H Ebenda, Abt I, T. 8, S 1 Nucleoproteide, S 15 Darstellung und Nachweis der Nucleinsäuren, S 46 Vollständiger Abbau der Nucleinsäure Nachweis der Bausteine, deren Darstellung — Thannhauser, S J Die Nucleine und der Nucleinstoffwechsel S 1047 1928 — Biochemisches Handbuch, 1. Aufl., S 1047 1928 — Abbau und Isolierung der Nucleinsäuren S 1047 1928 — Handbuch der biochemischen Analyse, 1. Aufl., S 1047 1928 —

### Zusammenfassende Darstellungen über Gicht

matismus Berlin 1928 — (8) Haig Uric acid as a factor in the causation of disease London 1896 Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten Deutsch von Bircher Benner Berlin 1902 — (9) Lecorché Traité théorique et pratique de la goutte Paris 1884 — (10) Levison Die Harnsaurediathese Berlin 1893 — (11) Lichtwitz, L, u E Steinitz Medizin, 2 Aufl 4, I, S 1047 1928 — (12) Heinemann 1920 — (13) Logie und Therapie 7, II Buch der Pathologie des Heilung der Gicht Deutsches Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 2 Aufl, 8, I, S 133 1879 — (14) Sydenham, Thomas Opuscula omnia Tractatus de Podagra et hydrope London 1683

### Einzelarbeiten

and medical treatment of calculous disease Liebigs Ann 73, 328 (1850) — (14) (1846) Poggendorfs Ann 65, 222 (1846)

(1906) —  
3) Thannhauser, H.  
(1913) —  
Biochem  
98 (1900)

H S Z 31 64 (1900) — (25) Gudzent, F H S Z 60 25 (1909) — (26) Kohler, R  
 Z klin Med 87, 190, 339 (1919) — (27) Gudzent, F H S Z 56 150 (1908) 88, 14

Max H S Z 8<sup>c</sup> 100 (1019) 101 m  
336 (1914) —  
H S Z 42, 35 (1

(114) Brugsch u

(115) Schittenh

helm, A Z exp

1909, 19 — Sch

(117) Wiechow

Donders Archiv

373 (1899) — (120) Schittenhelm, A H S Z 45 161 (1905) — (121) Jones W  
H S Z 60 180 (1909) — (122) Salkowski, E Ber 9, 719 (1876), H S Z 42 213

Treat B J amer chem Soc 36 337 (1914) — (156) Knieriem, v Z Biol 14 30



## Der Nucleinstoffwechsel.

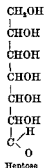
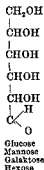
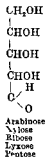
- mans Wien 1913 — (263) Preiser Fortschr Röntgenstr 12, 88 — (264) Gerhardt  
 Leitfaden der Röntgenologie Berlin 1922 — (265) Müller, Fr Internat Kongr London  
 1913 — (266) Feilenberg, Th v Biochem Z 88, 323 (1918) — (267) Joel Z klin  
 Med 95 170 (1922), Klin Wschr 1922, Nr 15 — (268) Noorden, C v, u Schlic  
 Berl klin Wschr 1904, Nr 41 — Noorden, C v — (269) Thannhauser, S J, u Hemke Klin Wschr 192  
 1906, 2, S 158ff 1907 — (270) Bass Kongr inn Med 1913, 196 — (271) Starkenstein Arch f exper  
 65 — (272) Starkenstein u Wiechowsk. Prag med Wschr 1913, Jan —  
 Path 15, 177 (1911) — Starkenstein u Weintraud u Abl Kongr inn Med 1913 — (273) Ull  
 Starkenstein Biochem Z 106, 139 (1920) — (274) His u Paul H S Z  
 Therap Mh 1912, H 1 — Weintraud u Abl Kongr inn Med 1913 — (275) Loghem, van Dtsch Arch klin  
 mann Kongr inn Med 1922, Z exper Med 32 319 (1923) — (276) Nicolaier Z klin Med 1890, 38 — (277) Minkowski in  
 31, 164 (1900), Kongr inn Med 18, 425 (1900) — (278) Heilner, E Munch med Wschr 1916, Nr 28, 997, 1917, Nr 29, 933, 1918 Nr 36  
 Med 85 416 (1905) — (279) His, W Berl klin Wschr 1911, Nr 5 — (280) Gudzent Ther Gegenw  
 v Leyden Handbuch der Ernährungstherapie 2, S 507, Nothnagel Handbuch  
 der speziellen Pathologie und Therapie 7, II, S 180 Verb 18 Kongr inn Med 1900 —  
 (281) Heilner, E Munch med Wschr 1916, Nr 28, 997, 1917, Nr 29, 933, 1918 Nr 36  
 983 — (282) Loewe, S Ther Halbmbh 1920, 1  
 1910 Nr 12, Berl klin Wschr 1911, Nr 47, 1913 Nr 35 — (283) Zitiert bei Garrod  
 Zitat 204 — (284) Loewe, S Ther Halbmbh 1920, 1

## V. Der Kohlenhydratstoffwechsel.

### A. Chemie der Kohlenhydrate.

Als Kohlenhydrate bezeichnete man drei Gruppen weit in der Natur verbreiteter Substanzen. Die Gruppe des Traubenzuckers  $C_6H_{12}O_6$ , die Gruppe des Rohrzuckers  $C_{12}H_{22}O_{11}$  und die Stärke Cellulose Gruppe  $(C_5H_{10}O_5)_n$ . Diese Substanzen enthalten sechs oder ein Vielfaches von sechs Kohlenstoffatomen, die mit Wasserstoff und Sauerstoff in demselben Verhältnisse wie im Wasser verbunden sind. Daher der Name Kohlenhydrate.

Chemie der Kohlenhydrate



Die Kohlenhydrate der Traubenzuckergruppe, die Hexosen, unterscheiden

Aldehydzucker heißen Aldosen, sie sind charakterisiert durch eine endständige Aldehydgruppe  $-C \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown H \end{array}$ , die Ketozucker heißen Ketosen und sind charakterisiert durch eine Ketogruppe  $CO$ , die am vorletzten Glied, d. h. am  $\alpha$ -C-Atom der Reihe, mit zwei Alkoholgruppen verknüpft ist.

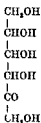
Das einfachste Glied der Aldosenreihe ist der Glucolaldehyd.

Monosaccharide

Das einfachste Glied der Ketosen ist eine Triose, das Dioxyaceton, die physiologisch wichtigen Ketosen sind Hexosen, die Fructose und die Sorbose.



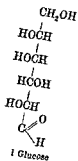
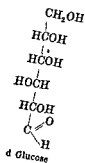
Dioxyaceton



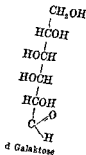
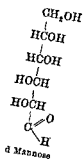
Fructose  
Sorbose

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Die bisher aufgezählten Zucker sind Monosaccharide. Sie sind bei der Spaltung nicht in einfachere Zucker zu zerlegen. Bei der Spaltung geht bei den Monosacchariden der Zuckercharakter verloren. Zunächst sei nicht auf die chemischen Untersuchungen eingegangen, die zu den in den Formelbildern ausgedruckten konstitutionellen Vorstellungen geführt haben. Nur so viel sei hier erwähnt, daß die geradlinige Verkettung der einzelnen Kohlenstoffatome durch oxydative Aufspaltung, die zu bekannten Fettsäuren mit unverzweigter Kohlenstoffkette geführt hat, bewiesen wurde. Die Anzahl der Hydroxylgruppen wurde durch Acetylierung, d. h. durch Esterbildung mit Essigsäure festgestellt (auch Benzoylierung oder Veresterung mit Benzobenzol-säure). Daß die Hydroxyle an verschiedenen Kohlenstoffatomen sitzen, wurde aus der Tatsache geschlossen, daß mehr als eine Hydroxylgruppe an einem Kohlenstoffatom nicht dauernd existenzfähig ist. Die Isomeren der Kohlenhydrate, z. B. des Traubenzuckers, der Mannose und Galaktose sind Stereoisomeren, d. h. sie sind durch die Stellung der Hydroxylgruppen im Raume bedingt. E. Fischer drückt die Stereoisomerie durch Anschreiben einer Konstitutionsformel aus, bei der in der Ebene des Papiers die Hydratgruppen um 180° gedreht erscheinen. So gelten für die d-Glucose und die l-Glucose nach E. Fischer die Formeln

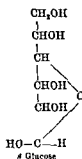
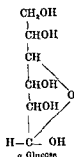


Das gleiche gilt natürlich für alle Zucker, es seien hier nur die Formeln für d-Mannose und für d-Galaktose angeführt



Nach dem Vorschlag von Tollens<sup>1</sup> hat man sich gewöhnt, die Hexosen nicht mit offener Kette, sondern mit einer ringförmigen Struktur, dem γ-Lactonring zu schreiben. Diese Formulierung von Tollens ist durch die Tatsache begründet, daß wir zwei verschiedene Zucker kennen, die leicht ineinander übergehen und sich in wäßriger Lösung das Gleichgewicht halten, so daß in der wäßrigen Lösung einer d-Glucose zwei stereoisomere Zucker vorhanden sind. Diese bei

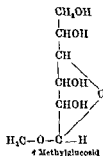
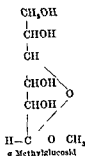
den Zucker unterscheiden sich nach der Tollensschen Formel in der Stellung der Hydratgruppen des als Lacton geschriebenen Aldehyds



Beide sowohl  $\alpha$  als  $\beta$  Glucose sind durch fraktionierte Krystallisation aus Pyridin zu erhalten. Die  $\beta$  Glucose dreht  $17.5^\circ$  nach rechts, die  $\alpha$  Glucose  $111.2^\circ$  nach rechts. Löst man eine der beiden Glucosen in Wasser, so stellt sich ein so ein, daß die Drehung derse Verhältnisse gelten für jede die wäßrige Lösung in Organ

flüssigkeiten

Ein Beweis für das Vorhandensein zweier am Aldehydkohlenstoffatom stereoisomerer Glucosen ist die Auffindung zweier stereoisomerer Methylather der Glucose. Die Methylather der Glucose  $\alpha$  und  $\beta$  Methylglucosid



sind die einfachsten Glucoside des Zuckers. Die in der organisierten Natur weit verbreiteten Glucoside sind in ihrer Zusammensetzung diesen einfachen Methyl

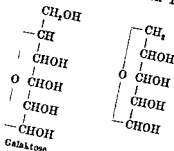
bindung zurückzukommen sein

Außer diesen beiden der  $\alpha$  und  $\beta$  reaktionsfähige Zwischenform annehm  $\gamma$  Glucose beilegte. Man glaubte eine Äthlenoxydbindung annehmen zu können. Die  $\gamma$  Glucose ist weder krystallisiert erhalten worden noch kennt man ihre Konstanten. Man hat sich leider angewöhnt unter  $\gamma$  Glucosen reaktionsfähige Zucker bisher unbekannter Struktur zu bezeichnen. Eine besondere Wichtigkeit gewinnen diese reaktionsfähigen



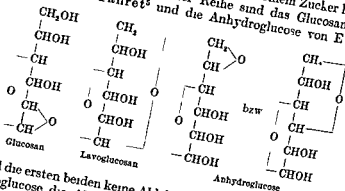
# Der Kohlenhydratstoffwechsel

Gruppen für die Struktur der komplexen Kohlenhydrate, der hochmolekularen Polysaccharide. Leider fehlen bisher die chemischen und physikalischen Konstanten für die reaktionsfähigen  $\gamma$  Formen, unter denen die verschiedenen Autoren die verschiedensten teils gesättigten, teils ungesättigten Zucker verstehen. Neben der  $\gamma$  Lactonbindung 1,4 wird von Pryde<sup>2</sup> für die Galaktose eine 1,5 Anhydrid (Amylenoxyd) Bindung angenommen, die auch Hirst und Purves<sup>3</sup> für die Xylose angeben.



Anhydrosucker

Von besonderem Interesse sind die Anhydrosucker, die durch Wasserabspaltung von zwei benachbarten Hydroxylgruppen aus einem Zucker hervorgegangen sind. Die wichtigsten Vertreter dieser Reihe sind das Glucosan von Pictet<sup>4</sup> das Lavoglucosan von Tanret<sup>5</sup> und die Anhydroglucose von E. Fischer<sup>6</sup>.

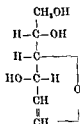


Während die ersten beiden keine Aldehydreaktionen geben, gibt die Fischerische Anhydroglucose die Aldehydreaktionen. Die Glucosane haben in der Diabetestherapie eine gewisse Bedeutung erlangt, nachdem Grafe<sup>7</sup> vermutet hat, daß die leichtere Verträglichkeit des caramelierten Zuckers auf Bildung derartiger Anhydrosucker zurückzuführen sei. Als Desoxyzucker bezeichnet man Monosen, bei denen durch Reduktion an Stelle einer sekundären, mittelständigen Alkoholgruppe die Methylengruppe  $\text{CH}_2$  tritt.

Desoxyzucker

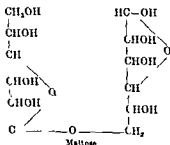
Die Desoxyzucker sind Erzeugnisse des Reagensglases. In der Natur sind bisher die in der Digitalis vorgebildete Digitoxose (Kilian<sup>8</sup>) und ihr Methylather die Cymarose Windaus und Hermanns<sup>9</sup> bekannt. Obgleich ungesättigte Reduktionsprodukte des Zuckers durch Analyse aus Naturprodukten nicht erhalten wurden scheint doch diese Klasse von Verbindungen auch für die Naturprodukte eine gewisse Bedeutung zu haben. Der Typus eines solchen ungesättigten Zuckers ist das zuerst von E. Fischer durch Reduktion der Acetobromglucose gewonnene Glucal, von der chemischen Zusammensetzung  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Obwohl das Glucal keine freie Aldehydgruppe enthält (Bergmann<sup>11</sup>), hat sich die Bezeichnung Glucal eingebürgert. Nach den

schonem Untersuchungen von Bergmann<sup>11</sup> schreibt man dem Glucal folgende Konstitutionsformel zu



Das Glucal ist demnach ein Derivat des Dihydrofurans. In ähnlicher Weise, wie von der Glucose sich das ungesättigte Reaktionsprodukt Glucal ableitet, entstehen aus anderen Zuckern ähnliche ungesättigte, außerordentlich unbeständige Körper. Es ist wahrscheinlich, daß Zuckerderivate ähnlicher Konstitution wie das Glucal in zusammengesetzten Verbindungen, wie z. B. eventuell in den Nucleinsäuren im Organismus eine Rolle spielen.

In der organischen Natur sind die Polysaccharide weitverbreiteter als die Monosaccharide. Es können zwei, drei, vier und noch mehr Monosaccharide unter Wasseraustritt zu einem Di-, Tri-, Tetra- und Polysaccharidmolekül zusammentreten. Die Polysaccharide haben die allgemeine Formel  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ . Von größter Wichtigkeit ist die Frage, mit welchem Teil des Moleküls die Zucker zum Polysaccharidkomplex zusammentreten. Wir haben bereits bei der Besprechung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose gesehen, daß das Zuckermolekül mit einem Alkohol unter Wasseraustritt zu einem Äther zusammentreten kann. Derartige Äther heißen Glucoside. Nachdem nun der Zucker selbst ein Alkohol ist, können zwei Moleküle Zucker unter Wasseraustritt derartige Äther bilden. In der Tat hat es sich gezeigt, daß die Zucker in den höheren Kohlenhydraten durch derartige Ätherbindungen, d. h. Glucosidbindungen, untereinander verknüpft sind. Dabei kann eine Aldehydgruppe mit einer Alkoholgruppe eines anderen Zuckers zu einem Disaccharid zusammentreten, das immer noch über eine freie Aldehydgruppe verfügen kann. Diese freien Aldehydgruppen können reduziert werden und sind in der

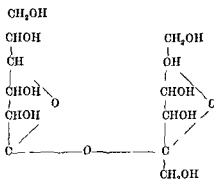


Laktose kommt in der Milch vor. Im Darmkanal wird der Milchzucker in Dextrose und Galaktose gespalten. Wird Milchzucker parenteral eingebracht, so erscheint er nahezu quantitativ im Harn (F. Voit<sup>12</sup>). Merkwürdigerweise konnte Roubitschek<sup>13</sup> feststellen, daß parenterale Zufuhr von Milchzucker beim

schwer Diabeteskranken zum großen Teil als Dextrose ausgeschieden wird. Bei der Schwangerschaft und Lactation tritt Milchzucker vorübergehend im Harn auf, ohne daß ihm besondere Bedeutung beigemessen werden kann.

Maltose entsteht in der Regel erst durch Abbau der Stärke, sei es daß dieser Abbau im Reagensglas oder durch Bakterien oder durch Fermente geschieht. Von den gebräuchlichen Nahrungsmitteln ist die Maltose reichlich im Bier vorhanden. Der Malzzucker wird im menschlichen Darm fermentativ in Traubenzucker zerlegt. Bei reichlichem Biergenuß können kleine Mengen ungespalten in die Blutbahn übertreten und als Maltose im Harn ausgeschieden werden.

Während der Aufbau der Maltose und Lactose durch Monocarbonylbindung geschieht, finden wir das Rohrzuckermolekül (Saccharose) durch Dicarbonylbindung aufgebaut.



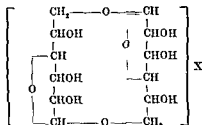
Rohrzucker Saccharose

Der Rohrzucker (Saccharose) ist der gebräuchlichste Zucker der Nahrung. Er wird aus dem Zuckerrohr und der Zuckerrübe gewonnen. Auch die süßen Früchte enthalten Rohrzucker. Durch verdünnte Mineralsäuren wird der Rohrzucker in Glucose und Fructose (Lävulose) gespalten. Dieser Vorgang hat eine Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Folge. Während der Rohrzucker nicht reduziert (Dicarbonylbindung) tritt nach Kochen mit Säure Reduktion auf. Die ursprüngliche Rechtsdrehung einer wässrigen Lösung wird durch diesen Vorgang in eine Linksdrehung verwandelt (invertiert, daher der Name Invertzucker). Schon die verdünnte Säure des Magens verwandelt den Rohrzucker zum Teil in die besagten Monosaccharide, ein Teil wird erst im Darm durch Fermente aufgespalten. Zur Resorption gelangen Glucose und Fructose. Der aus dem Rohrzucker gewonnene Rohrzucker wird zum großen Teil als solcher wieder

verwendet.

aufgebaut denken. Inwieweit  
Stärke ebenfalls als hochmolekular

Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose und Fructose zerlegt. Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose und Fructose zerlegt. Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose und Fructose zerlegt.



Nach Karrer wäre also das Starkemolekül klein. Dies stimmt mit unseren Vorstellungen und auch mit dem tatsächlich beobachteten stufenweisen, enzymatischen Abbau nicht überein. Vor allem würde die Spezifität der Fermente in gleicher Weise, wie bei ähnlichen Vorstellungen des Eiweißmoleküls, unserem Verständnis ferner rücken.

Eine zweite Ansicht<sup>15</sup> geht von der Annahme aus, daß der Grundkörper der Stärke ein Trisaccharid sei. Pietet<sup>16</sup> gelangte durch Erhitzen von Stärke auf Temperaturen von 200° zu einem Trisaccharid, das drei Glucosereste glucosidartig (Stärke) enthält.

subst.

Konstitution haben (Maquenne<sup>16</sup>). Es soll der Elementarkörper für das Amylopektin ein Trisaccharid, der der Amylose ein Disaccharid sein. Interessante Untersuchungen dieser Frage stammen von Pringsheim und Goldstein<sup>17</sup> und von Ling und Nanji<sup>18</sup>.

Während Karrer<sup>21</sup> glaubt, daß pflanzliche Stärke und tierische Stärke (Glucogen) identisch sind, vertritt Pringsheim<sup>22</sup> die Ansicht, daß Stärke und Glucogen verschiedene langkettige Polysaccharide sind.

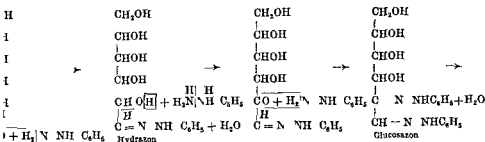
gestellt inwieweit die spezifische Drehung der einzelnen Glucogene einheitlich ist. Hinsichtlich der chemischen Reaktionen scheint sich das Glucogen ähnlich zu verhalten, wie die pflanzliche Stärke.

(Laquer<sup>23</sup>) Pringsheim nimmt an, daß in den Polysacchariden labile Glucosereste präformiert sind, über deren Konstitution wir noch nichts wissen. Leider bezeichnet Pringsheim diese labilen Glucosereste als identisch mit der fraglichen

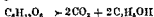
Wechselbeziehung zwischen den einzelnen Organen, bei denen Stärke und Glucogen, konstitutionell gleich aufgebaut sind.

Stärke (Amylum) kommt im wesentlichen in den Pflanzen vor. In der Mundhöhle, besonders aber im Darm, als Sekret des Pankreas, finden wir ein





4 Gärungsprobe Bei der Gärung wird der Zucker nahezu zu 100 % zu  $\text{CO}_2$  und Alkohol nach folgender Gleichung vergoren



Die Bestimmung des Fraubenzuckergehaltes des Blutes geschieht ebenso wie der qualitative Zuckernachweis mittels der Gärung der Polarisation oder einer der Reduktionsmethoden. In den letzten Jahren sind eine Reihe ausge- Die Mett oder zur 1. Inzucker bestimmung

ausgeführt werden können

Allen Methoden gemeinsam ist daß eine Entfernung des Eiweißes der Zuckerbestimmung vorausgeht die dann in einem klaren Filtrat ausgeführt wird Als die wichtigsten Methoden der Eiweißfällung kommen in Betracht

1 das Verfahren von Michaelis und Rona mit einer Aufschwemmung

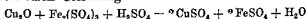
Die Garung läßt sich nur mit größeren Mengen Blut (100 ccm Aderlaßblut) durchführen. Bei der Enteiweißung muß darauf geachtet werden, daß keine garungshemmenden Substanzen zugesetzt werden. Als Fällungsmittel eignet sich besonders die Phosphorwolframsäure. Die Bestimmung erfolgt mittels des Lohnsteinschen Garungssaccharimeters; sie liefert die genauesten Werte.

Bei der Polarisationsmethode ist eine Einengung des ursprünglichen Blutvolumens auf ein Sechstel bis ein Achtel zweckmäßig, was auch bei geeigneter Enteiweißung mit Eisenhydroxyd oder Phosphorwolframsäure, die dann mit Bleiacetat entfernt und das überschüssige Blei wieder durch  $\text{SH}_2$  ausgefällt werden kann, durchführbar ist, ohne daß eine Trübung auftritt. Die Verwendung einer Mikroröhre gestattet es, mit kleinen Blutmengen auszukommen.

Bei den Reduktionsmethoden wird ein Teil des Filtrates mit einem Reagens zusammengebracht, das die Fähigkeit besitzt, Sauerstoff abzugeben, um die Aldehydgruppe des Zuckers zu oxydieren. Das Ausmaß des stattgefundenen Reduktionsprozesses wird dann zahlenmäßig auf chemischem Wege entweder durch titrimetrische oder colorimetrische Methoden bestimmt.

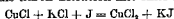
Die Resultate der verschiedenen Methoden stimmen nicht genau überein. Es werden bei den colorimetrischen Methoden sicher bei den titrimetrischen vielleicht außer dem Zucker noch andere reduzierende Substanzen im Blute bestimmt. Die colorimetrischen Methoden ergeben in der Regel höhere Werte als die titrimetrischen.

Die älteste brauchbare Methode stammt von Bertrand; sie wurde von Ambard zu einem Mikroverfahren ausgearbeitet. Bei diesem Verfahren wird das gebildete Kupferoxydul in einer Lösung von Ferrisulfat und Schwefelsäure gelöst; das dabei nach Gleichung



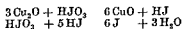
entstehende Ferrosulfat wird mit Kaliumpermanganat titriert.

gleichswerte hat aber heute fast nur noch historisches Interesse. Bei der Makromethode wird das durch Reduktion einer alkalischen Kupfersulfatlösung gebildete Kupferoxydul durch eine größere Menge Kaliumchlorid in Lösung gehalten, und die Menge des Oxyduls durch Titration mit einer  $n/25$  Jodlösung bestimmt:

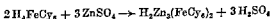


Die Mikromethode nach Bang besteht darin, daß das auf einem Papierblättchen aufgefangene Blut mittels Uranylacetat enteiweißt wird, wobei der Zucker in Lösung geht. Die Flüssigkeit wird dann mit alkalischer Kupferlösung versetzt, und aus der Reduktion derselben beim Kochen der Zuckergehalt ermittelt, in dem das entstandene und durch die Salze in Lösung gehaltene Kupferoxydul auf indirektem Wege jodometrisch bestimmt wird.

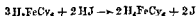
Zu diesem Zwecke wird das Cuprooxyd in saurer Lösung mit Jodsäure im Überschuß oxydiert, und deren Überschuß aus der Menge Jod, die aus Jodkalium in Freiheit gesetzt wird, ermittelt, indem das freie Jod mit Thiosulfat titriert wird:



Tensen



Das überschussige Ferrieyanid wird jodometrisch bestimmt



Von den colorimetrischen Methoden sei nur kurz die nach R St Benedict erwähnt, bei dieser wird als Vergleich eine Rotfärbung benutzt, die durch Reduktion von Pikrinsäure in Natriumpikramat bei Gegenwart von Natriumcarbonat bedingt ist. Bei der Methode nach Folin und Wu wird das mit 10% Natriumwolframat und  $\frac{2}{3}$  n Schwefelsäure entweißte Blut mit alkalischer Kupfertartratlösung gekocht, wobei sich Cuprooxyd bildet. Dieses wird durch Zusatz von Phosphormolybdänsäure aufgelöst, wobei sich diese unter Bildung einer blauen Farbe reduziert. Die entstandene Blaufärbung wird gegen eine in gleicher Weise behandelte Zuckerlösung bekannten Gehaltes verglichen.

## B. Physiologie der Kohlenhydrate.

Bevor die Veränderungen, welche das Zuckermolekül im intermediären <sup>Gärung</sup> Stoffwechsel erleidet, besprochen werden, möchte ich auf die Veränderungen des Zuckermoleküls bei der alkoholischen Gärung näher eingehen. Die Ver



Das Ferment ist nicht an die Lebenstätigkeit der Hefe gebunden. Buchner<sup>21</sup> konnte durch seine klassischen Untersuchungen zeigen, daß durch Auspressen von Hefekulturen eine Flüssigkeit gewonnen wird, die das Garferment, die Zymase, enthält. Vergoren werden von der großen Reihe der Kohlenhydrate nur Zucker, die aus einem Vielfachen von drei Kohlenstoffatomen aufgebaut

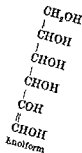
drehenden von den Hefezellen angegriffen. In gleicher Weise, wie die erwähnten Zucker, werden auch ihre Phosphorsäureester vergoren. Die den Zuckern entsprechenden Alkohole, der Sorbit, der Mannit und der Dulcitol sowie die Carbonsäuren der Zucker, die Glucon- und die Glucuronsäure, werden durch die Zymase nicht verändert. Der Gärungsvorgang ist demnach abhängig: 1. von der Zahl der Kohlenstoffatome, 2. von der Anzahl der Hydroxylgruppen und 3. von der Anordnung der Hydroxylgruppen. Das Ferment ist auf ein bestimmtes Substrat, wie der Schlüssel zum Schloß, paßend.

Die Gärung unterscheidet sich prinzipiell von der Atmung. Die Atmung

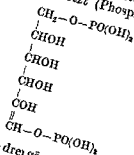
carbonaten und acetaten in einer Lösung von einem der drei epimeren Zucker, d Glucose, d Fructose und d Mannose, nach einiger Zeit sich derselbe Gleichgewichtszustand ausbildet. Nach dem Eintritt des Gleichgewichts sind alle drei



Der Kohlenhydratstoffwechsel  
 Zucker in der Lösung vorhanden Zur Erklärung dieser Umwandlung nehmen  
 Neuberger und Wohlg<sup>34</sup> die Bildung einer allen drei Zuckern gemeinsamen, un-  
 gesättigten Enolform an



Der Mechanismus dieser Umwandlung wurde von Michaelis und Rona<sup>35</sup> genauer  
 studiert Die Bedeutung dieser Umlagerung als Einleitung der Gärung ist nicht  
 klar, da sich auf diese Weise die Vergärbarkeit der Galaktose nicht erklären läßt  
 Aus dieser Enolform entsteht wahrscheinlich als weitere Stufe eine Ester-  
 verbindung mit Phosphorsäure Man hat bereits frühzeitig festgestellt, daß Zugabe  
 von Phosphorsäure die Vergärung beschleunigt (Harden und Young<sup>36</sup>) Im  
 Verfolg dieser Beobachtung wurde erkannt, daß unter der Einwirkung eines  
 Teilvermerntes der Gärung (Euler<sup>37</sup>) eine Veresterung des in der hypothetischen  
 Enolform vorhandenen Zuckers einsetzt (Phosphatase)

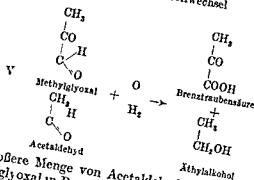


Dieser Phosphorsäureester ist allen dreigährigen Hexosen gemeinsam (Young<sup>36 39</sup>)  
 In Wechselwirkung mit dem entsprechenden Spaltferment des Phosphorsäure-  
 esters, der Phosphatase, wird der als Zwischenprodukt für den Verlauf der Gärung  
 notwendige Ester wieder gespalten und die Phosphorsäure für die Veresterung  
 neuer Zuckermoleküle wiederum verfügbar Neuerdings wurden auch Hexose-  
 monophosphorsäuren bei der Gärung beobachtet (Robison<sup>40</sup>) Neuberger<sup>39</sup> ist  
 nicht der Ansicht, daß die Phosphorsäureester der Zucker für den weiteren Verlauf  
 der Gärung notwendig sind Es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß Phosphor-  
 saurezusatz die alkoholische Gärung um ein Vielfaches beschleunigt

Der weitere Abbau bei der Gärung geschieht wahrscheinlich durch Halbierung  
 des Zuckermoleküls in zwei Teile von je drei Kohlenstoffatomen Nach Einbau  
 und Wohlg<sup>34</sup> tritt unter Abspaltung von einem Molekül Wasser ein Molekül  
 Glycerinaldehyd und ein Molekül Methylglyoxal auf oder es werden von Anfang  
 an gleich zwei Moleküle Wasser abgespalten, und es entstehen primär schon  
 zwei Moleküle Methylglyoxal Bemerkenswert ist, daß im Reagenzglas durch  
 Erhitzen von Traubenzucker mit Natriumphosphat (Dakin<sup>41</sup>) sich Methyl-  
 glyoxal bildet Neuberger<sup>42</sup> gibt auf Grund einer großen Reihe von Unter-  
 suchungen ein Gärungsschema an, bei dem aus dem Methylglyoxal alle  
 aufgefundenen Abbauprodukte bei der Gärung entstehen können Merkwürdig  
 ist die Tatsache, daß Methylglyoxal selbst nicht gärfähig ist, sondern erst sein



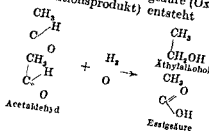
## Der Kohlenhydratstoffwechsel



Ist erst eine größere Menge von Acetaldehyd bei der Gärung entstanden, so wird gleich Methylglyoxal in Brenztraubensäure und Äthylalkohol übergeführt, so daß Nr. III der Gleichung, d. h. Glycerin, als Nebenprodukt nicht zu entstehen braucht. In der Tat treten bei der alkoholischen Gärung nur geringe Mengen Glycerin in Erscheinung, so daß die alkoholische Gärung in ihrer Hauptform über Methylglyoxal (Brenztraubensäure), Acetaldehyd, Äthylalkohol verläuft.

Ein gewichtiges Argument für diese von Neuberg aufgestellte Theorie der alkoholischen Gärung kann in der Tatsache erblickt werden, daß es gelingt die alkoholische Gärung in einem Zwischenstadium, das in der obigen Gleichung III wiedergegeben ist, nach einer bestimmten Richtung abzuleiten. Neuberg<sup>44</sup> nennt dies „die zweite Form der alkoholischen Gärung“. Setzt man der Gärung alkalische Sulfitalauge zu, so läßt sich der Verlauf der Gärung zur Glycerinbildung abdrängen, während die Ausbeute an Äthylalkohol zurückgeht, ein Verfahren, das während des Krieges von Connstein und Ludecke<sup>45</sup> zur technischen Glycerin-gewinnung ausbeutet wurde. Die zugesetzte Sulfitalauge fängt den Acetaldehyd als Aldehydisulfiterverbindung ab, wodurch die in Gleichung V wiedergegebene Aldehydbildung aus Acetaldehyd unmöglich wird. Die Festlegung des Acetaldehyds bewirkt die korrelative Bildung eines Reduktionsproduktes, zu dessen Entstehung der sonst zur Reduktion des Acetaldehyds verwandte Wasserstoff verbraucht wird. Dieses Reduktionsprodukt ist das Glycerin, das aus dem Methylglyoxal nach Gleichung III entsteht. Jedem Molekül des durch die Bisulfiterverbindung festgelegten Acetaldehyds entspricht die Bildung eines Moleküls Glycerin. Die interessante Frage, warum erst der Acetaldehyd eine Bisulfiterverbindung gibt, und nicht bereits die Brenztraubensäure, findet dann ihre Erklärung, daß das Brenztraubensäurebisulfiterprodukt vergarbar ist, während die Acetaldehydbisulfiterverbindung nicht vergoren wird (Neuberg und Rein-furth<sup>47</sup>, widersprochen von Zerner<sup>48</sup>, der nicht glaubt, daß Brenztrauben-säure ein Zwischenprodukt der Gärung ist).

Als „dritte Form der alkoholischen Gärung“ bezeichnet Neuberg die Umleitung des Gärungsprozesses durch alkalische Salze (Kalium, Natriumcarbonat als Dismutation bezeichnete Cannizzaro-Reaktion ausgelöst, wodurch aus zwei Molekülen Acetaldehyd ein Molekül Essigsäure (Oxydationsprodukt) und ein Molekül Äthylalkohol (Reduktionsprodukt) entsteht.



Es konnte nachgewiesen werden, daß die Aldehyddismutation eine spezifisch enzymatische Reaktion ist, die sich in alkalischer Lösung, unter Mitwirkung einer besonderen „Mutase“ (Parnas<sup>50</sup>) abspielt

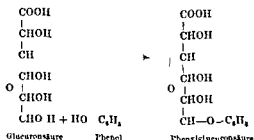
Die Entstehung von höheren Alkoholen (Fuselölen) hat nichts mit der alkoholischen Gärung des Zuckers zu tun. Sie entstammen, wie bereits bei den Aminosäuren (S. 81, 96) besprochen wurde, dem Amminosäureabbau der zerfallenden Hefe. Zu erwähnen ist noch, daß stets bei der alkoholischen Gärung kleinste Mengen Milchsäure entstehen. Die bei der Gärung entstehende Milchsäure kann durch eine bakterielle Infektion der Gärflüssigkeit oder auch durch „inneren Cannizzaro“ aus Methylglyoxal entstehen. Wesentlich für unsere weitere Betrachtung ist die Tatsache, daß bei der alkoholischen Gärung Milchsäure kein wesentliches Zwischenprodukt der Gärungsreaktion darstellt, während beim Abbau des Zuckers im Organismus die Milchsäure das hauptsächliche Zwischenprodukt ist.

Außer dieser Gärungsformel der Hefe gibt es noch die verschiedensten

durch Pilze verursacht. Es sei bereits hier betont, daß weder das Auftreten von Buttersäure noch das von Fumarsäure bei der Einwirkung von Pilzen auf Glucose dahin gedeutet werden konnte, daß Butter oder Fumarsäure rückläufig im Organismus des Menschen in Zucker wieder zurückverwandelt werden können. Es kann bei dieser oxydativen Reaktion, welche ausschließlich gewisse Rassen von Pilzen fertig bringen, nicht von einer reversiblen Reaktion gesprochen werden.

In Parallele zu dem Gärungsmechanismus bei der Hefegärung es besteht

solchen Alkoholen



Man muß zugeben, daß das Auftreten von Glucuronsäure in solchen Spezialfällen nicht als eindeutiger Beweis dafür angeführt werden kann, daß ein beträchtlicher Teil des Zuckers auf diesem Wege abgebaut wird. Es mag aber immer zu denken geben, daß Zuckersäure und höhere Alkoholsäuren beim schweren Diabetes anketogen wirken (Baer und Blum<sup>16</sup>). Es erscheint durchaus möglich, daß der Zucker welcher in der Leber zum vollständigen Abbau gewisser Möglichsäuren und der Fettsäuren benötigt wird, auf dem Weg, der mit der Glucuronsäurebildung seinen Anfang nimmt weiter verändert wird.

Gegen die Ansicht, daß bei der Glucuronsäurebildung primär gebildete Abbauprodukte, wie z. B. Alkoholsäuren, entstehen, sprechen folgende Tatsachen:

Gegen die Ansicht, daß bei der Glucuronsäurepaarung die Glucuronsäure das primär gebildete Abbauprodukt des Zuckers ist, das sich erst sekundär mit dem Alkohol paart, führen Sundvik<sup>57</sup> und E. Fischer<sup>58</sup> an, daß der Zusammentritt des Zuckermoleküls mit dem Alkohol in glucosidischer Bindung vor der Oxydation der endständigen Alkoholgruppe zur Säure wahrscheinlich wäre. Versuche mit Phenylglucosid (O. Falck<sup>59</sup>) haben keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt und jedenfalls die Ansicht E. Fischers nicht vollständig bestätigt. Daß tatsächlich eine Glucosidbindung mit Zucker ohne Glucuronsäure möglich ist, konnte Hamalainen<sup>60</sup> erweisen, indem er zeigte, daß Santenol sich im Darm zu Santenolglucosid paart. Durch keinen dieser Versuche dürfte die von P. Mayer vertretene Auffassung, daß die Glucuronsäure vor der Paarung als normales Zuckersabbauprodukt gebildet wird, erschüttert sein. Die Entstehung der Glucuronsäure ist nach Untersuchungen von Embden<sup>61</sup> in die Leber zu verlegen.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Leber den Zucker in der Weise abzuwandeln vermag, wie schon in der Muskulatur.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Leber den Zucker auf verschiedene Weise abzuwandeln vermag. Schon hier sei festgehalten, daß der Zuckerabbau in der Muskulatur hinsichtlich der Funktion und der Intermediärprodukte nicht mit dem Zuckerabbau in der Leber gleichzusetzen ist. Es wird später noch auszuführen sein, inwieweit für den Zuckerabbau in der Leber eine prinzipieller Bedeutung ist, daß der Zucker die Stufe des Leberglycogens durchläuft. Diese Frage gewinnt für die Pathologie des Diabetes besondere Bedeutung. Einer der frühesten Befunde des Diabetes beruht auf der Entdeckung der Milchsäure im Urin.

Einer der frühesten Befunde der Pathologie des Diabetes besondere Bedeutung fandung der Milchsäure als Intermediärprodukt des Zuckeraabbaues. Dieser Befund wies darauf hin, daß der Hauptweg des biologischen Zuckeraabbaues ähnlich wie bei der Gärung über eine Depolymerisation des aus einer Sechserreihe bestehenden Zuckermolekuls in zwei Körper mit drei Kohlenstoffatomen verlaufen zu lassen und Abbau des Zuckers in zwei Körper mit drei Kohlenstoffatomen anschaulichen.

Die Milchsäure ist ja ständig im Blute vorhanden und zwar sind in 100 g Blut 5—15 mg d Milchsäure nachzuweisen. Bei jeder Muskelarbeit entsteht Milchsäure und auch in Totenstarre befindlichen Muskeln ist reichlich Milchsäure nachgewiesen worden. Embden<sup>33</sup> und seine Mitarbeiter haben nun im Muskelpreßsaft, der weder Glucose noch eine nennenswerte Menge einfacher Zucker enthielt, eine reichliche Milchsäurebildung festgestellt. Da Zuckersatz als Vorbedingung der Milchsäurebildung festgestellt, nahm Embden und Milchsäure rangiert. Embden nennt diese Substanz an, die zwischen Zucker und Milchsäure rangiert. Embden nennt diese Substanz Lactacidogen. Aus der experimentellen Feststellung daß gleichzeitig mit der Milchsäurebildung freie Phosphorsäure in Erscheinung tritt, schließt Embden, daß das Lactacidogen eine Zucker Phosphorsäure Verbindung sei (Embden<sup>33</sup>). Nach neueren Untersuchungen von Embden und Zimmermann<sup>34</sup> ist das Lactacidogen als Monophosphorsäureester der Hexose anzusprechen. Nach den Untersuchungen dieser Autoren ist der Diphosphorsäureester eine Stabilisierungsform

Eine derartige Zucker Phosphorsaure-Verbindung, als Zwischenstufe der Depolymerisation des Zuckermoleküls, haben wir bereits bei der alkoholischen Gärung in Gestalt einer Hexosediphosphorsäure kennengelernt. In gleicher Weise, wie bei der alkoholischen Gärung, wurde das Zustandekommen der Aufkettung durch die den Zuckerabbau nach Embden Lactacidogen zur Voraussetzung. Diese Beobachtung dürfte für den Muskel

bildung aus Traubenzucker sein (Slosser<sup>66</sup>, Kraske<sup>67</sup>, Kondo<sup>68</sup>). Levene und Meyer<sup>69</sup> haben ein Glucose spaltendes Ferment in den Leukocyten, Magnus-Levy<sup>70</sup> und Levene<sup>69</sup> in Niere und Leber festgestellt. Die roten Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten scheinen in ihren glucolytischen Fähigkeiten nicht eindeutig zu sein, einmal wurden in den Blutkörperchen glucolytische Fähigkeiten gefunden und einmal nicht (Levene und Meyer<sup>69</sup>, v. Noorden jun<sup>71</sup>). Die Fähigkeit, die Zucker zu zerstören, drückt sich als Spiegelbild zu dem ebenfalls in den verschiedenen Tierarten verschiedenen Zuckergehalt der roten Blutkörperchen aus.

Die Fähigkeit, Milchsäure aus Zucker zu bilden, scheint den verschiedensten Organen zuzukommen. Der Weg, auf dem die Milchsäure aus Zucker oder aus Glucogen entsteht, ist trotz vieler Untersuchungen noch nicht geklärt. Es dürfte wahrscheinlich sein, daß die Art der Milchsäurebildung in den einzelnen Organen verschieden ist. Es ist überhaupt noch unerwiesen, ob die Milchsäure in allen Organen eine intermediäre Zwischenstufe des Zuckerabbaues darstellt, oder ob die

wandlung des Zuckers zu energetischen Leistungen in der Muskulatur, sind wir

Protoplasmen ist.“ Hiermit war die Grundlage für die in neuester Zeit folgerichtig weitergeführten quantitativen Untersuchungen von Fletcher und Hopkins<sup>75</sup> und von Hill und Meyerhof schon viele Jahre vorher gegeben. Meyerhof<sup>76</sup> und Hill<sup>77</sup> konnten zeigen, daß die Muskelkontraktion unter

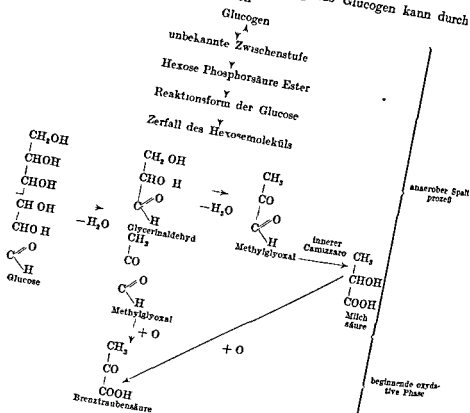
al  
vi  
K  
ei  
Kohlenhydrate nur geringen Schwankungen unterliegt

# Der Kohlenhydratstoffwechsel

Meyerhof betont ausdrücklich, daß damit nicht erwiesen ist daß die Milchsäure direkt aus Glucogen entsteht, und der Autor weist darauf hin daß ein vorheriger Abbau des Glucogens zu Glucose vor der Milchsäurespaltung durch wahrscheinlich ist Als Zwischenstufe zwischen dem Glucogen und der Milchsäure käme in erster Linie der bereits bei der Besprechung der Gärung erwähnte Hexosephosphorsäureester in Frage In ausgedehnten Untersuchungen von Embden<sup>23, 24</sup> und seinen Schülern wurde durch kristallisierte Derivate dieser Phosphorsäureester identifiziert Meyerhof glaubt, daß das Lactat dem Glucogen eine solche Funktion zuzuschreiben wäre Wenn man auch Meyerhof hinsichtlich der Frage des Stapelstoffes für die energetischen Leistungen des Muskels zustimmen muß so erscheint es doch noch ungeklärt ob der Zucker für seine weitere Verwendung als Energiespender des Muskels die Stufe des Glucogens zwangsläufig durchlaufen muß oder ob gerade in der Muskulatur (im Gegensatz zu anderen Organen besonders der Leber) nicht die einfache Veresterung mit Phosphorsäure genügt, um Milchsäure aus ihm entstehen zu lassen

Die quantitativen Bedingungen der Milchsäureentstehung aus den sog. Milchsäurevorstufen hängen von der Reaktion des Milieus ab In stark saurem Milieu ist die Milchsäurebildung gehemmt, in alkalischem Milieu verläuft sie quantitativ

Der Vorgang der Milchsäurebildung aus Glucogen kann durch folgendes Schema veranschaulicht werden



Aus dieser schematischen Darstellung ist ersichtlich, daß nach Analogie zur Vergärung (s S 254) auch im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels die Phosphorsäure eine bedeutende Rolle spielt. Wir haben bereits vom Lactacidogen Embdens (s S 258) gesprochen. Es sei hier nochmals festgehalten, daß nur bei Gegenwart von Phosphorsäure im Muskelbrei Kohlenhydrat in Milchsäure umgewandelt wird (Meyerhof<sup>78</sup>, Laquer<sup>79</sup>). Inwieweit beim Abbau des Kohlenhydrats in der Leber die Phosphorsäure notwendig ist, erscheint zweifelhaft, obgleich Neuberg und Gottschalk darauf hinweisen, daß die Gegenwart von Phosphorsäure eine Erleichterung in der Wandlungsfähigkeit der Glucose auch in der Leber schaffe. Für die Leber steht fest, daß sie den Zucker nur dann weiterverwerten kann, wenn er zuerst zu Glucogen aufgebaut wurde. In der Muskulatur scheinen zwei Wege für die Zuckerverwertung möglich zu sein: vorheriger Aufbau zu Glucogen oder vorherige Veresterung mit Phosphorsäure. Es ist noch nicht geklärt, inwieweit für die Veresterung mit Phosphorsäure es nötig ist, daß der Zucker vorher die Stufe des Glucogens durchlaufen muß. Wahrscheinlich

daß  
von  
saure

als auch Embden<sup>81</sup> und seinen Mitarbeitern gelungen, reichliche Milchsäureproduktion nachzuweisen. Dieser Vorgang wird durch ein Ferment, dem der Name Koferment gegeben wurde, hervorgerufen. Dieses Ferment kann der Muskulatur durch Extrahieren mit destilliertem Wasser entzogen werden (Meyerhof<sup>82</sup>).

In unserem Schema ist eine Aufteilung des Sechskohlenstoffgerüsts der Glucose unter Wasseraustritt in zwei Moleküle Methylglyoxal angenommen.

mit Leberbrei oder mittels Durchblutungsversuche. Es waren vor allen Dingen die Untersuchungen von Embden und seiner Schule, die hier grundlegende Beobachtungen zeitigten. Embden, Baldes und Schmitz<sup>83</sup> zeigten, daß bei Durchblutung mit d l Glycerinaldehyd ein Gemisch von inaktiver und l Milchsäure entsteht. Ferner beobachteten diese Untersucher gemeinsam mit Wittenberg<sup>84</sup> im Durchblutungsversuch die Entstehung von d Sorbose aus d l Glycerin

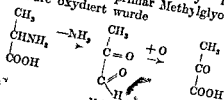


# Der Kohlenhydratstoffwechsel

asymmetrischen Kohlenstoffatom sich ändern wurden. Es dürfte viel wahrscheinlicher sein, daß auf dem Wege vom Glycerinaldehyd zur Milchsäure Methylglyoxal entsteht. Hat doch Neuberg<sup>22</sup> einerseits, Dakin und Dudley<sup>23</sup> andererseits die wichtige Beobachtung gemacht, daß die Leber und Muskelzellen der Warmblüter ein wasserlösliches Ferment enthalten, welches das Methylglyoxal in Milchsäure, sowohl in die d, l wie auch in die l Form umzuwandeln vermag. Dieses Ferment, welches an dem Molekül des Methylglyoxals eine innere Cannizzarische Reaktion zu vollziehen imstande ist, wird von Neuberg als Ketonaldehydmutase, von Dakin und Dudley als Glyoxalase benannt. Dieses Ferment ist im Tierkörper in allen Zellen nach Untersuchungen verschiedener Autoren weitverbreitet. Inwieweit derartige Fermente im Organismus optische Aktivität besitzen in dem Sinne, daß sie aus racemischen Körpern optisch aktive Substanzen darzustellen vermögen, oder inwieweit sie eine bereits vorhandene optische Aktivität dem entstehenden Produkt zu induzieren vermag, ist noch nicht geklärt. Fassen wir unser bisheriges Wissen über die intermediären Zwischenstufen der Glucosespaltung auf dem Wege zur Milchsäure zusammen, so können wir sagen, daß möglicherweise Glycerinaldehyd die erste Stufe ist, mit großer Wahrscheinlichkeit aber das Methylglyoxal das wesentliche intermediäre Spaltprodukt darstellt. Die Milchsäure ist das im Experiment auf tretende und meßbare Stabilisierungsprodukt des Methylglyoxals.

Wir wollen zunächst die weitere Verwertung der in der anaeroben Phase entstehenden Milchsäure und ihre Beziehung zur Resynthese von Zucker nicht diskutieren, sondern auf die intermediären Zwischenprodukte der oxydativen Phase der Milchsäureverbrennung eingehen.

Die Milchsäure selbst erscheint der Oxydation im intermediären Stoffwechsel sehr schwer zugänglich. Es dürfte deshalb nicht sehr wahrscheinlich sein, daß die Milchsäure, die wir ja als Stabilisierungsprodukt des anfallenden Methylglyoxals bei der Zuckerspaltung im Muskel angesehen haben, Ausgangsprodukt für die oxydative Phase der Zuckerverbrennung im Muskel ist. Es dürfte eher wahrscheinlich sein, daß das Methylglyoxal diejenige Substanz darstellt, an der die zur Brenztraubensäure führende Oxydation einsetzt. Für diese Auffassung sprechen auch die Befunde bei der Desaminierung der Aminosäuren (s. S. 9.), wo wir nach den Untersuchungen von O. Neubauer<sup>24</sup>, Dakin und Dudley<sup>25</sup> bei der Desaminierung des d Alanins primär Methylglyoxal gebildet und dann erst zur Brenztraubensäure oxydiert wurde.



aldehyd  
Zuckers von  
körper  
iese des  
nung  
ntelle  
es  
doch

enztraubensäure  
lativen Abbau gen  
Bedeutung sein  
au  
jeweil  
Ami  
mogl  
rde, d  
und z  
aure

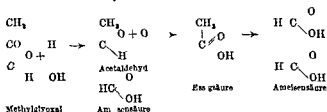
Jedenfalls daß  
Aminosäuren wie  
Methylglyoxal  
Stoffwechsella ge  
sauren oder die v  
ist. Wenn gleich  
die oxydative Phase  
ubensäure fi

abbau verständlich daß die Ketonsäure auch beim oxydativen Zuckerabbau nicht aus der Alkoholsäure sondern wahrscheinlich aus dem Ketonaldehyd entstehen dürfte

Der Vollständigkeit halber sei hier noch ein früher von Parnas und Baer<sup>90</sup> geäußelter Abbaumodus erwähnt der von der Milchsäure über Glycerinsäure zur  $\beta$  Oxybrenztraubensäure zum Glucolaldehyd führen wurde Nach den neuesten Untersuchungen ist dieser Abbaumodus und die mögliche Resynthese der Glucose aus Glucolaldehyd nicht wahrscheinlich Parnas selbst gibt nach seinen neueren Arbeiten diese Hypothese welche sich nicht im Experiment erweisen ließ auf

Die Brenztraubensäure konnte bisher als Zwischenprodukt des Zucker abbaues weder im Muskel noch in der Leber nachgewiesen werden

Magnus Levy glaubt das Entstehen von Brenztraubensäure beim oxydativen Zuckerabbau entbehren zu können indem er direkt Methylglyoxal unter Wasseraufnahme in Acetaldehyd und Ameisensäure zerfallen läßt



Es ist gelungen das weitere Produkt des oxydativen Abbaues den Acetal

Anwesenheit von Sauerstoff geknüpft Besonders interessant ist daß die Acetaldehydbildung nur durch Glucogen Hexosephosphorsäureester Dioxyaceton Glycerinaldehyd und d Fructose im Muskelbrei sich vermehren ließ während Milchsäure und Fettsäuren keine Vermehrung des Acetaldehyds nach sich zogen Gottschalk<sup>92 94</sup> zeigt daß die Ausbeuten an abgefangenem Acetaldehyd dafür sprechen daß der Acetaldehyd eine obligate Zwischenstufe im oxydativen Zuckerabbau der tierischen Zellen darstellt Wenn zweifellos auch der Acetaldehyd in der oxydativen Phase der Zuckerwertung im Muskel auftritt und hierin eine gewisse Analogie mit der Gärung gesucht werden konnte so dürfte doch gerade in diesem Punkte die wesentliche Verschiedenheit der Zuckerwertung beim

säure sind wir nicht gut unterrichtet

Es ist wahrscheinlich daß die Lactonsäure durch direkte Oxydation zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird Dieser vollständige Abbau wäre deshalb be



mediates Abbauprodukt des Kohlenhydrat und des Fettsäurestoffwechsels ist Solange diese Möglichkeit nur ein Theorem (Knoop<sup>101</sup>) ist, ist das tatsächliche Vorkommen dieser Reaktion im intermediären Stoffwechsel noch unter Beweis zu stellen

Wir haben gesehen, daß die meisten Untersuchungen über die intermediären Zwischenstufen des Zuckerabbaues mit Muskelbrei ausgeführt wurden und daß nur ein kleiner Teil der Untersuchungen an der überlebenden Leber vorgenommen wurde. Man hat ohne weiteres postuliert, daß der Abbau des Kohlenhydrates in der Muskulatur den gleichen Gesetzen unterworfen sei wie in der Leber, und daß hier wie dort die gleichen Zwischenprodukte (Glycerinaldehyd, Methylglyoxal, Acetaldehyd) auftreten. Diese Zwischenprodukte wurden auch tatsächlich in der überlebenden Leber als auch im Muskel bei der Zuckerabau in der Leber

Zuckerwert  
wertung in der  
Leber

mit den Enzymen der Muskulatur. Dabei ist allerdings außer acht gelassen, daß der Zuckerabau in der Muskulatur lediglich zu energetischen Zwecken erfolgt, während in der Leber der Zuckerabau eine besondere stoffliche Bedeutung haben dürfte, da an die Zuckerverbrennung in der Leber der Abbau gewisser Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Leucin) und der Fettsäuren geknüpft ist. Das Kohlenhydratmolekül ist als solches, wie wir gesehen haben, für die Leber und für die Muskulatur nicht verwertbar, in der Leber muß es erst zum Polysaccharidmolekül aufgebaut werden, um den für dieses Organ adäquaten, reaktionsfähigen Zucker zu liefern. In der Muskulatur muß Phosphorsäure gegenwärtig sein, damit aus der Glucose Milchsäure entsteht. Embden<sup>62</sup>

oder oxydativen Phase des Zuckerabbaues zu suchen, sondern dürfte in der

die Phosphorsäureester der Glucose die Reaktionsform liefert. Liegt die Fähigkeit des Organismus, Glucogen zu bilden, aus krankhaften Veränderungen darnieder, so kann in der Leber die Reaktionsform nicht mehr gebildet und Kohlenhydrat nicht mehr abgebaut werden. In der Muskulatur hingegen steht auch bei krankhafter Einschränkung der Glucogenbildung noch ein weiterer Weg, die Reaktionsform zu erzeugen, offen, der über die Phosphorsäureester

durch diese Annahme  
ist verständlich, daß  
trotz Versagens der

Kohlenhydratverwertung in der Leber, Muskelbewegungen die nur durch

Muskulatur die Intermediärprodukte der Aufspaltung der Sechskohlenstoffreihe der Glucose die gleichen sind, daß aber die Sechskohlenstoffreihe der Glucosekette führt

Seit langem nimmt man an, daß die Reaktionen der Sechskohlenstoffkette im Muskel möglich sei. Seitdem, daß die Resynthese

Resynthese  
von Glucogen  
im Muskel

vom Glycerinaldehyd (Embden<sup>84</sup>, Parnas<sup>85</sup>) oder Methylglyoxal (Dakin und Dudley<sup>87</sup>) ihren Anfang nehmen, sei es, daß man ein intermediäres Auftreten von Glucolaldehyd (Parnas und Baer<sup>86</sup>) oder Formaldehyd\* (Grube<sup>88</sup>) durchaus unbewiesen ist, bei dem oxydativen Abbau annimmt, so stimmt doch die meisten Untersuchungen überein, daß Teile der intermediär anfallenden Zwischenprodukte nicht verbrannt werden, sondern zum ursprünglichen Molekül wieder zusammenzutreten. Eine gesicherte experimentelle Grundlage für die Resynthese aus dem anfallenden Zwischenprodukt erbrachten die quantitativen Untersuchungen von Meyerhof<sup>89</sup>. Dieser Autor konnte zeigen, daß erhebliche Mengen der bei der Muskelkontraktion anfallenden Milchsäure verschwinden, ohne daß die Atmung d. h. der Sauerstoffverbrauch, ein Verbrennen dieser Substanz anzeigen würde. Die Milchsäure kann demnach nicht verbrannt und ihr Verschwinden nur durch einen Wiederaufbau des ursprünglichen Zuckermoleküls aus Milchsäure erklärt werden. Nach Meyerhof<sup>89</sup> verschwinden drei Viertel nach Hartree und Hill<sup>90</sup> vier Fünftel bis fünf Sechstel der anfallenden Milchsäure zur Resynthese während eines Teiles der Milchsäure geliefert werden kann. Fünftel bis ein Sechstel der Milchsäure durch Verbrennung die für die Resynthese nötige Energie liefert. Die Diskussion, ob die Energie für die Resynthese ausschließlich durch Verbrennung eines Teiles der Milchsäure geliefert werden kann wird in dem Kapitel „Kohlenhydratbildung aus Fett“ (§ 5 272) geführt werden. Hier sei nur der Tatsache Rechnung getragen, daß der größte Teil der durch anaerobe Spaltung anfallenden Milchsäure wieder zur Resynthese verwendet wird. In der Muskulatur ist die Resynthese von Zucker und Glucogen durch die grundlegenden Untersuchungen von Meyerhof bewiesen. Inwieweit eine derartige Resynthese in der Leber stattfindet ist noch unentschieden. In der Muskulatur hat der Zuckerabbau durch anaerobe Spaltung die besondere Rolle, Energie zu liefern und rasch wieder das Ausgangsmaterial durch Oxydation der Milchsäure oder vielleicht auch durch andere oxydative Prozesse entstehen zu lassen. In anderen Organen die ihre Energie nicht nur durch Abbau der Kohlenhydrate sondern durch irgendwelche Oxydationen beziehen durften, wird die Notwendigkeit der Resynthese des Ausgangsmaterials zurücktreten, was aus diesem Grunde erscheint es wahrscheinlich, daß der Zuckerabbau in den meisten Organen bei den Endprodukten Kohlenensäure und Wasser vollständig durchgeführt wird und bis zu dem der Resynthese auch in anderen Organen vorhanden, da es sich bei den Reaktionen des Zuckerabbaues um Gleichgewichtsreaktionen handelt. Es scheint aber auch in diesem Punkte eine Sonderstellung des Kohlenhydratabbaues zu haben, zu sein die am besten dadurch ausgedrückt wird, daß in der Muskulatur das Kohlenhydrat als alleinige Betriebssubstanz für die Muskelzuckung angesehen ist, während in den anderen Organen die benötigte Energie durch Atmungs- oder verschiedenen Nährstoffe geliefert werden kann.

Wir haben mit der Darstellung des Abbaues des Zuckermoleküls im mittleren Magen-Darmkanal vorgegriffen.

Das wichtigste Kohlenhydrat der Nahrung ist die Stärke (chemische Eigenschaften s. 249). Stärke wird vorzugsweise in Gestalt von Brotstärke und

\*Schicksale des Kohlenhydrats im Magen-Darmkanal.

\* Nach der A. v. Bayerschen Hypothese geht die Zuckerbildung in der Pflanze durch Reduktion der Kohlenensäure zu Formaldehyd und durch Kondensation des gebildeten Formaldehyds zum Zucker vor sich. Die Zuckerbildung in Pflanzenreich geschieht unter dem Einfluß des Lichtes.

Die Leber ist das Organ, in dem die Bildung des Glucogens am besten gelingt.

Sekret der Mundhöhle und im Dunndarm, wohn sie vom Pankreas secerniert werden, vorhanden. Auch in anderen Körpersäften wurden diastatische Fermente gefunden, jedoch besorgt das Sekret der Mundhöhle und besonders das Pankreassekret den wesentlichen Teil der Verzuckerung der Stärke.

Die Disaccharide Rohrzucker und Milchsücker werden ebenfalls durch die gleichen diastatischen Fermente in ihre einfachen Bausteine einerseits in Glucose und Fructose, andererseits in Glucose und Galaktose zerlegt. Der Magen-Darm-Kanal hat für den Stoffwechsel der Kohlenhydrate die Aufgabe, die spezifische Struktur des pflanzlichen Polysaccharids durch diastatische Fermente aufzuheben und so dem intermediären Stoffwechsel einfache Zucker, die Monosaccharide, zuzuführen. In gleicher Weise, wie das artfremde Eiweiß durch die tryptischen Fermente ihrer spezifischen Struktur verlustig gehen und in einfache Aminosäuren zerlegt werden. Auf diese Weise strömen dem Pfortaderblut nur die Monosaccharide Traubenzucker, Fruchtzucker, Galaktose und eventuell Mannose zu. Die Leber ist dadurch in der Lage, aus dem Pfortaderblut ihr eigenes, tierisches Polysaccharid, das Glucogen, zu bilden.

Leberglucogen  
Bildung

sein konnte, in Gestalt der enoliserten Glucose Ausdruck. Auch die Galaktose kann als Glucogenbildner fungieren. Bei diesem Vorgang muß zuerst eine stereische Umlagerung am Molekül herbeigeführt werden, die durch das Enzym Stereokinas mit Recht die Fekschensche Umlagerung genannt wird. Wie verschieden verschieden verschiedene Zucker zu Glucogen besser gebildet wird, spricht für die Ansicht, daß dem Glu

synthetisieren erscheint an eine vitale Tätigkeit der Leber gebunden zu sein und im durchströmten toten Organ sich nicht reproduzieren zu lassen (E. J. Lassar<sup>120</sup>). Inwieweit diese Unmöglichkeit, Leberglucogenbildung im durchströmten Organ nachzuweisen, nicht durch eine im toten Organ überwiegende Diastasewirkung verursacht wird, kann nicht entschieden werden.

Das Glucogen wird in schwollen Massen in den Leberzellen abgelagert und kann bis 14% des Organengewichtes ausmachen. Für die Bildung des Glucogens ist das endokrine Sekret des Pankreas nötig. Man glaubte, daß durch das Inkret des Pankreas lediglich eine Stauung des Glucogens hervorgerufen wurde, es

scheint aber das Wesentliche des inkretorischen Vorganges das Auslösen der Syathese des Glucogens und die damit verbundene Umwandlung der glycogen bildenden Kohlenhydrate zu sein. Über den Mechanismus der glycogen gelösten Leberglycogensynthese wissen wir noch sehr wenig, die intravenös zugeführt werden, sind im Gegensatz zu den Monosacchariden keine Glycogenbildner da die Glucogenbildung als Baustein nur Monosaccharide zur Voraussetzung hat. Für die Theorie der Glucogenbildung ist es interessant daß anhydride die man doch als diastatische Abbauprodukte des Glucogens betrachtet, intravenös zugeführt kein Glucogen machen. Außer den geläufigen Hexosen kann aus allen Zuckerabbauprodukten Glyceraldehyd, Dioxyceton, Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Milchsäure rückläufig Glucogen gebildet werden. Sogar aus den Alkoholen der Sechskohlenstoffreihe (Mannit Sorbit eigene Versuche<sup>11)</sup>) kann Glucogen werden. Auch Pentosen sollen zur Leber kann nicht ohne weiteres erklärt werden. Der Chemismus dieses letzteren Vorganges

Dem synthetischen Prozeß des Glucogenaufbaues ist in der Leber ein diastatischer Prozeß gegengeschaltet. Das Merkwürdige dieses diastatischen Processes ist die Tatsache daß Glucogenablagerung und Glucogendestruktion in der gleichen Zelle erfolgen. Lesser<sup>112)</sup> hat durch eingehende Untersuchungen diese merkwürdige Tatsache aufzuklären versucht. Lesser glaubt, daß das Glucogen sei. Die räumliche Trennung und das Heranbringen in der Zelle räumlich getrennt. Quellung trennt, Entquellung vereinigt. Substrat und Diastase. Der Quellungs Zustand sei abhängig von der Konzentration gewisser Ionen, wobei der Wasserstoffkonzentration eine ausschlaggebende Rolle zufalle. Nach Macleod<sup>113)</sup> gibt Die optimale Reaktion ist auf der sauren Seite des Neutralisationspunktes. Obgleich das tatsächliche  $pH$  exakt nicht angegeben werden kann so ist nach den vorliegenden Untersuchungen der außerordentliche Einfluß von Säuren auf die Glucogenspaltung in allen Organen augenscheinlich. Diese Beobachtung erklärt auch die rasche Glucogenspaltung nach dem Tode, die sog postmortale Glucogen spaltung. Bei diesem Vorgang spielt die Milchsäure die Hauptrolle als Säure. Es ist naheliegend, auch bei klinischen Zuständen, wie Stauungszuständen Asphyxie, an derartige Verschiebungen des Ionenmilieus und ihre Auswirkung auf den Glucogenbestand der Organe zu denken. Auch durch exogene Einwirkungen auf das periphere Nervensystem und seine Endorgane durch Pharmakas und besonders durch endogene Einwirkung auf diese nervösen Organe durch endokrine Sekrete (durch Adrenalin ist eine Verschiebung des Ionengleichgewichtes nachgewiesen) wird eine diastatische Wirkung auf das Glucogen ausgelöst.

Auf die besonderen Funktionen des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Organe für den Kohlenhydratstoffwechsel soll später noch ausführlich eingegangen werden.

Den Vorgang der Neubildung des Glucogens aus Zucker oder Zuckerabbauprodukten heißt man Glucogenie. Die Entstehung des Glucogens aus Nicht Kohlenhydraten wird als Gluconeogenie bezeichnet. Die Gluconeogenie ist Gegenstand eingehendster Untersuchungen gewesen und ist ein Teil der all

...  
F.

eine Zuckerbildung aus Nicht-Kohlenhydraten entweder durch ein Ansteigen des Glucogens oder des Zuckers in der Durchströmungs-Flüssigkeit als Beweismittel galt;

2 Glucogenanhaftung im lebenden Tiere nach Fütterungsperioden mit kohlenhydratfreier Ernährung,

3 Klinische Versuche am Diabetischen, wobei bei einseitiger Ernährung mit Nicht-Kohlenhydraten ein Anstieg des Harnzuckers auf eine Kohlenhydratbildung aus Nicht-Kohlenhydraten schließen läßt

Die Zuckerbildung aus Eiweiß ist lange Zeit eine heftige Streitfrage gewesen. Sie kann heute als allgemein anerkannt bezeichnet werden. E. Pflüger<sup>113</sup>, der eifrigste Verfechter der Ansicht, daß die Kohlenhydrate aus Eiweiß  
Kohlenhydratbildung aus Eiweiß

der

|   | Zahl der Hunde | % Glucogen |           |   |
|---|----------------|------------|-----------|---|
|   |                | Leber      | Muskeln   |   |
| 1 | 10             | 0,0,7      | 0,193     | Tötung 7 Stunden nach der letzten Injektion |
| 2 | 35             | 1,1        | 0,23      | " 24 " " " " "                              |
|   |                |            |           | (6 Futter)                                  |
| 3 | 27             | 2,3—2,4    | 0,22—0,31 | " 8 Stunden nach 1mal 400 Kabeljau          |
| 4 | 9              | 6,46       | 1,0       | " nach mehrtägiger reichlicher Kabeljau-    |
|   |                |            |           | fütterung                                   |
| 5 | 16             | 0,22       | 0,25      | nach Schweineschmalzfütterung               |

Schon lange vor diesen Versuchen Pflügers war E. Külz<sup>114</sup> (1875) und vor allem B. Naunyn und seine Schule auf Grund der Verhältnisse beim Diabetes

telle  
auch  
Zeit  
in ihrem quantitativen Ausmaß gewürdigt

Die einzelnen Aminosäuren, welche als Muttersubstanzen für die Zuckerbildung in Frage kommen, sind besonders durch die Stoffwechselversuche von Embden<sup>115</sup> und seiner Schule an der überlebenden Leber aufgezeigt worden. Es sind im wesentlichen alle Aminosäuren Glucogenbildner, da die meisten Aminosäuren Alanin, das nach der Deaminierung Brenztraubensäure und Milchsäure gibt, vorgebildet enthalten.

Minkowski hat die Zuckerausscheidung und die Stickstoffausscheidung im Harn in zahlenmäßige Beziehung gebracht, indem er als Quotient D/N, die ausgeschiedene Extrazuckermenge, mit dem Harn Stickstoff in Relation bringt. Als Extrazucker bezeichnet man beim experimentellen wie auch beim richtigen Diabetes mellitus diejenige Zuckermenge, welche über die Menge des in der



scheint aber das Wesentliche des inkretorischen Vorganges das Auslösen der Synthese des Glucogens und die damit verbundene Umwandlung der glucogenbildenden Kohlenhydrate zu sein. Über den Mechanismus, der durch Insulin ausgelöst Leberglycogensynthese kommen nach Cremer<sup>111</sup> alle garfahigen Sechskohlenstoffzucker in Frage, Traubenzucker, Fructose, Galaktose oder Mannose liefern Glucogen und zwar immer das gleiche Glucogen. Polysaccharide die intravenos zugeführt werden sind im Gegensatz zu den Monosacchariden keine Glucogenbildner da die Glucogenbildung als Bausteine nur Monosaccharide zur Voraussetzung hat. Für die Theorie der Glucogenbildung ist es interessant daß Pringsheim und H. v. Hoßlin<sup>112</sup> zeigen konnten, daß Maltose und Maltoseanhydride die man doch als diastatische Abbauprodukte des Glucogens bisher ansah intravenos zugeführt kein Glucogen machen. Außer den gelaufigen Hexosen kann aus allen Zuckerabbauprodukten Glycerinaldehyd, Dioxyceton werden. Sogar aus den Alkoholen der Sechskohlenstoffreihe (Mannit Sorbit Methylglyoxal Brenztraubensäure Milchsäure rucklig Glucogen gebildet eigene Versuche<sup>113</sup>) kann Glucogen werden. Auch Pentosen sollen zur Leber glucogenbildung führen können. Der Chemismus dieses letzteren Vorganges kann nicht ohne weiteres erklärt werden.

Dem synthetischen Prozeß des Glucogenaufbaues ist in der Leber ein diastatischer Prozeß gegengeschaltet. Das Merkwürdige dieses diastatischen Prozesses ist die Tatsache daß Glucogenablagerung und Glucogendiastase in der gleichen Zelle erfolgen. Lesser<sup>110</sup> hat durch eingehende Untersuchungen diese merkwürdige Tatsache aufzuklären versucht. Lesser glaubt, daß das Glucogen von dem diastatischen Ferment (Glucogenase) in der Zelle räumlich getrennt sein soll durch wechselnden Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle. Die raumliche Trennung und das Heranbringen des Fermentes an das Substrat soll durch wechselnden Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle bedingt sein. Quellend trennt sich das Substrat von der Zellkolloide und Diastase. Der Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle ist abhängig von der Konzentration gewisser Ionen wobei der Wasserstoffionenkonzentration eine ausschlaggebende Rolle zufällt. Nach Macleod<sup>114</sup> gibt es kein Ferment, das empfindlicher gegen Reaktionsänderungen ist als die Diastase. Die optimale Reaktion ist auf der sauren Seite des Neutralisationspunktes. Obgleich das tatsächliche  $pH$  exakt nicht angegeben werden kann so ist nach den vorliegenden Untersuchungen der außerordentliche Einfluß von Säuren auf die Glucogenspaltung in allen Organen augenscheinlich. Diese Beobachtung erklärt auch die rasche Glucogenspaltung nach dem Tode, die sog. postmortale Glucogenspaltung. Bei diesem Vorgang spielt die Milchsäure die Hauptrolle als Säure. Es ist nahelegend, auch bei klinischen Zuständen, wie Stauungszuständen Asphyxie an derartige Verschiebungen des Ionenmilieus und ihre Auswirkung auf den Glucogenbestand der Organe zu denken. Auch durch exogene Einwirkungen auf das periphere Nervensystem und seine Endorgane. Pharmakas und besonders durch endogene Einwirkung auf diese nervösen Organe durch endokrine Sekrete (durch Adrenalin ist eine Verschiebung des Ionengleichgewichtes nachgewiesen) wird eine diastatische Wirkung auf das Glucogen ausgelöst.

Auf die besonderen Funktionen des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Organe für den Kohlenhydrathaushalt soll später noch ausführlich eingegangen werden.

Den Vorgang der Neubildung des Glucogens aus Zucker oder Zuckerabbauprodukten heißt man Glucogenie. Die Entstehung des Glucogens aus Nicht-Kohlenhydraten wird als Gluconeogenie bezeichnet. Die Gluconeogenie ist Gegenstand eingehendster Untersuchung gewesen und ist ein Teil der all-

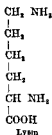
Manche Autoren nehmen an, daß das Eiweiß über das im Eiweißmolekul

..

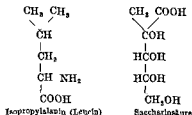
bekannt

Der Ort der Umbildung der Eiweißbruchstücke in Zucker wird in die Leber verlegt. Auf die Versuche von Embden<sup>120</sup> und seiner Mitarbeiter, welche an Durchblutungsversuchen diesen Nachweis zu führen versuchten, wurde bereits bei Besprechung der Vorstufen des Glucogens hingewiesen.

In früheren Zeiten glaubte man die Zuckerbildung aus Eiweiß mit dem in den meisten Eiweißkörpern vorgebildeten Kohlenhydrat, dem Glucosamin zu erklären. Überraschenderweise hat man gefunden, daß das Glucosamin im Tierkörper überhaupt nicht in Glucose oder Glucogen übergeht, zudem wurden die in den verschiedenen Proteinarten enthaltenen Glucosaminmengen (Casein enthält z. B. überhaupt keine Kohlenhydratgruppe) nicht ausreichen, um die Höhe der Zuckerbildung aus Eiweiß zu erklären. Man sah weiterhin das Lysin, dessen Kohlenstoffskelet mit dem des Zuckers identisch ist, als die Mutter-substanz der Zuckerbildung aus Eiweiß an.



Laßt man auf Traubenzucker Calciumhydroxyd einwirken, so entsteht die Saccharinsäure. Die Ähnlichkeit des Kohlenstoffskelets der Saccharinsäure mit dem des Leucins veranlaßte Tr. Müller, an die Möglichkeit eines solchen Überganges von Leucin über Saccharinsäure zu Traubenzucker zu denken.



Diese Annahme ist unbewiesen und auch nach unseren heutigen Ansichten nicht sehr wahrscheinlich. Es muß vielmehr aus dem Eiweißmolekul der Weg zum

gab Minkowski<sup>121</sup> etwa 28 an. Die neueren Untersuchungen von Markowitz<sup>122</sup> zeigen etwas niedrigere Zahlen. Die Untersuchungen beim menschlichen Diabetes zeitigen bei der Bestimmung des D N so große Schwankungen, daß die Ergebnisse nur mit größter Vorsicht zu bewerten sind. Der Grund dieser divergierenden Angaben beim menschlichen Diabetes von Rumpf<sup>123</sup> angefangen bis zu den neueren amerikanischen Angaben (Allen<sup>124</sup> Janney<sup>124</sup> Du Bois<sup>124</sup>) ist in der Ungleichmäßigkeit der Versuchsbedingungen zu erblicken. Bei den älteren deutschen Autoren wurde meistens eine Diätperiode oder wenigstens bei einer vollständigen kohlenhydratfreien Kost untersucht und so Versuchsbedingungen geschaffen, unter denen tatsächlich eine Eiweißzulage in ihrer Beziehung auf die Zuckerbildung eingebracht eindeutig zu beurteilen ist. Die amerikanischen Untersuchungen (Lusk Allen Du Bois<sup>124</sup>) fanden in Analogie zum Phlorrhizindiabetes D N Quotienten von 3.65—3.97. Der höchstmögliche Quotient der Zuckerbildung aus Eiweiß ist nach Falta<sup>126</sup> 6.62. Eine ähnliche Zahl (6.37) errechnet auch Geelmuysen<sup>127</sup>. Rubner<sup>128</sup> zieht den Wert für die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes bei seiner Berechnung des D N meines Erachtens in unbegründeter Weise ab und kommt zu der Zahl 4.97. Wenn wir uns rechnerisch verhalten, wieviel Zucker theoretisch aus Eiweiß gebildet werden konnte, so enthalten

100 g Eiweiß 16 g N und 51.8 g C  
 Da fast aller Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden wird, so setzen wir  
 $16 \text{ g N} = 34.3 \text{ g Harnstoff}$  der 68 g C enthält

45 g C = 112 g Glucose  
 Der höchstmögliche Wert von D N wäre demnach  $112 : 16 = 7.1$ . Dieser hohe Wert kann nicht als Standardwert gelten, da sicherlich nicht die gesamte Kohlenstoffzahl des Eiweißes in Zucker umgewandelt wird. Die praktischen Zahlen dürften zwischen 4.0—6.5 liegen. Aus 100 g Eiweiß errechnen die Amerikaner 80 g Zucker, die deutschen Autoren 100 g. Eiweiß = 64 g Zucker. Aus diesen Ausführungen ist zu ersehen, daß der Quotient D N schon rein theoretisch nicht vollgültig ist. Zu den rein theoretischen Bedenken für die besondere Richtigkeit des Quotienten D N kommt noch die Schwierigkeit, für die besondere Verhältnisse des Diabeteskranken auch im schwersten Diabetes wird Muskelarbeit geleistet und Zucker umgesetzt, so daß die Menge des Extrazuckers in der Ausscheidung nicht ganz erfaßt ist. Ferner ist die Stickstoffausscheidung nicht unter allen Umständen der Ausdruck der gesamten umgesetzten N haltigen Substanzen, es konnte Stickstoff retiniert werden. Aus diesen Gründen Versuchszeit retinierter Stickstoff einzurechnen, es konnte aber auch vor der hat der Quotient D N als quantitativer Anzeiger für die Zuckerbildung aus Eiweiß an Beweiskraft eingebüßt. Es soll aber nicht verkannt werden, daß der Quotient D N zu einer Zeit, wo die Frage der tatsächlichen Zuckerbildung aus Eiweiß gewesen ist, so daß die kliniker lange vor den Physiologen darauf hinweisen konnten, daß bei kohlenhydratfreier Kost die Zuckerausscheidung in einer gewissen Relation zur Stickstoffausscheidung verläuft und nur durch eine Zuckerbildung aus Eiweiß erklärt werden konnte. Es wird bei der Beurteilung der Schwere der diabetischen Krankheit darauf zurückzukommen sein, daß der Quotient D N kein geeigneter Maßstab für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung aus den schon hier dargelegten Gründen sein kann.

Versuchen die Arbeiten der Zuntzschule indem sie trotz verschiedener Er-  
 fahrungen die Umwandlung dieser Brennstoffe in Kohlenhydrate verur-  
 sacht. Geelmuyden<sup>127</sup> glaubt daß die Energie für die Um-  
 wandlung des Fettes in Kohlenhydrat durch Verbrennen von Leberglycogen  
 geliefert wird.

für die Muskularbeit erforderlichen Energie und der spezifisch dynamischen  
 Wirkung des Eiweißes zusammensetzt. Krogh und Lindhard bestimmten beim  
 Menschen den Energieverbrauch pro Arbeitseinheit. Hierbei zeigte sich ein  
 Verbrauch von 41 Cal pro Arbeitseinheit bei Kohlenhydratkost und 452 Cal  
 bei Fettkost d. h. ein Verlust von 93%. In wiederholten Versuchen schwankte  
 dieser Wert von 98–144%. Krogh und Lindhard waren aus dem  
 beträchtlichen Energieverlust bei Fettkost Schlüsse auf eine Kohlenhydratbildung  
 aus Fett zu ziehen. Derartige summarische Rechnungen wie sie Chauveau  
 und Kaufmann anstellten und für die Kohlenhydratbildung aus Fett 30%  
 (Zuntz 24%) errechneten dürfen in Fragen des intermediären Stoffwechsels  
 nicht als Beweis angeführt werden. Wie leicht man durch summarische Be-  
 rechnung zu Fehlresultaten kommen kann erweisen Krogh und Lindhard  
 durch Aufstellung einer Berechnung wonach 1 Mol Fett durch Addition von  
 21 Mol  $\text{CO}_2$  und 23 Mol  $\text{H}_2\text{O}$  in 12 Mol Zucker verwandelt werden konnte.

bedeuten als den Energieverlust den die Umwandlung dieser Brennstoffe in  
 Kohlenhydrate verursacht. Geelmuyden<sup>127</sup> glaubt daß die Energie für die Um-  
 wandlung des Fettes in Kohlenhydrat durch Verbrennen von Leberglycogen  
 geliefert wird.  
 für den  
 und für  
 aus stofflichen Gründen.

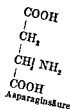
Diese Ausführungen zeigen daß wir den Energieverlust bei Fettverbrennung  
 der an Pespitationsversuchen am Gesamtindividuum gefunden wurde weder  
 rechnerisch noch experimentell als Beweis für die Umwandlung von Fett in  
 Kohlenhydrat auführen können.

Man mochte glauben daß die Versuchsbedingungen bei Gaswechsel  
 untersuchungen am überlebenden Muskel eindeutiger sind als bei Versuchen mit  
 verschiedener Ernährung am Gesamtorganismus und daß bei derartigen Respi-  
 rationsversuchen leichter zu entscheiden sei durch welche Energiequelle die  
 Muskularbeit gespeist wurde. Leider ist aber das Gegenteil der Fall.

Die P  
 untersuch  
 (Stromun  
 und ande  
 mann<sup>128</sup>  
 ob Kohlenhydrate oder Fett im Muskel verwertet werden beigezogen werden  
 können.

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Eingabe von 20 g Asparaginsäure fanden sie 12,24 g Extrazucker. Diese Zahl zeigt, daß von der Asparaginsäure drei Kohlenstoffatome für die Zuckersynthese in Anspruch genommen wurden.



Ein ähnlicher Befund wurde von diesen Autoren auch für die Glutaminsäure erhoben.

Alle Aminosäuren mit geraden Ketten liefern Zucker in der Menge wie sie durch 3 teilbar sind. Die Angaben über die zuckerbildende Fähigkeit der Aminosäuren mit verzweigten Ketten sind nicht eindeutig. Die zyklischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan sind keine Zuckervorstufen, hingegen wurde aus Protein eine Zuckerbildung beobachtet. Wir sehen, daß aus dem größten Teil der Eiweißspaltstücke auf dem Wege über die Dreier Kohlenstoffketten Zucker gebildet werden kann, daß aber für die Berechnung der Zuckerbildung aus Eiweiß nicht der gesamte Kohlenstoffgehalt des Eiweißmoleküls in Rechnung gesetzt werden darf. Die oben angeführte Zahl (Fr. Müller) 100 g Eiweiß = 64 g Zucker dürfte den Verhältnissen am besten gerecht werden.

Die Kohlenhydratbildung aus Eiweiß ist heute auf Grund der experimentellen Feststellungen und auf Grund vieler Beobachtungen an Diabeteskranken erwiesen. Im Gegensatz hierzu ist die Frage der Kohlenhydratbildung aus Fett für den tierischen Organismus noch sehr strittig.

Kohlenhydratbildung aus Fett

Die Wahrscheinlichkeit der Kohlenhydratbildung aus Fett hängt eng mit der Frage des Betriebsmaterials für die Muskelarbeit zusammen. Aus diesem Grunde müssen wir zunächst für unsere Überlegungen uns mit der Frage beschäftigen: Aus welchem Brennmaterial wird die Muskeltätigkeit gewährleistet? Wurde sich beweisen lassen, daß für die Arbeit der Muskulatur, die in Ruhe etwa 40% des Gesamtumsatzes betragt und in der Arbeit um ein Vielfaches ansteigt, nur die „Verbrennung“ von Kohlenhydrat in Betracht kommt, so wäre hier recht nennenswert ein Beweis für die Bildung von Kohlenhydrat aus Fett gegeben.

Chauveau und Kaufmann<sup>121</sup> waren die ersten, welche annehmen, daß Kohlenhydrate die einzige Energiequelle für die Muskelarbeit sind. Bei Hunger und Arbeit wird das Depotfett verbraucht. Das Fett ist hierbei den Kohlenhydraten calorisch nicht äquivalent. Es wird etwa 30% verloren, die nach Ansicht Chauveaus<sup>122</sup> durch die oxydative Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate verbraucht werden. Bei nüchternen oder mit Fett gefütterten Tieren ist der R Q (respiratorische Quotient) in der Arbeit 0,95, in Ruhe nach der Arbeit 0,74—0,67. Chauveau<sup>121</sup> zieht aus diesen Zahlen den Schluß, daß die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat in der Ruhe geschähe.

Den Anschauungen und Experimenten von Chauveau und Kaufmann widersprechen Zuntz<sup>123</sup> und seine Mitarbeiter. Kohlenhydrate und Fett konnten sich bei der Arbeit in calorisch äquivalenten Mengen ersetzen. Die 30% Mehrumsatz wurden von Zuntz nicht gefunden. Obgleich Zuntz annimmt, daß im Muskel Kohlenhydrate und Fett verbrennen, zieht er doch die Möglichkeit einer Kohlenhydratbildung aus Fett in Betracht, da der R Q in der Erholungsphase niedriger ist. Zuntz zeigt aber auch, daß der R Q in derartigen Versuchen nicht eindeutig zu werten ist, sondern weitgehend vom Ernährungszustand des Versuchsindividuums abhängt. Benedict und Cathcart<sup>124</sup> bekräftigen mit ihren

in anderen Organen gebildet ist, wurde sich zeitlich den plötzlich auftretenden Bedürfnissen an Betriebssubstanz im Muskel kaum anpassen können.

Die alte Frage der Verwertbarkeit von Kohlenhydrat und Fett im Muskel erscheint in neuem Gewande. Die Muskelzuckerung geschieht nur durch Spaltung eines Nährstoffes, die Betriebssubstanz des Muskels ist ausschließlich Zucker. Da aber bei der Zuckung das Kohlenhydrat nicht vollständig abgebaut, nicht „verbrannt“ wird, sondern lediglich durch Spaltung in kleinere Moleküle, nicht seiner Energie abgibt, können die niedermolekularen Spaltstücke wieder zum Ausgangsmaterial zusammengefügt werden. Die für die Aufladung zum großen Molekül benötigten Energiemengen konnten durch Verbrennung von anderen Brennstoffen, z. B. von Fettsäuren, aufgebracht werden. Die in der Ruhepause gefundenen R Q sprechen in diesem Sinne. Die immer als Hauptbeweis für die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate angeführte Tatsache, daß Muskelarbeit auch bei mangelnder Kohlenhydratzufuhr und im Hunger möglich ist, wurde unter diesen Gesichtspunkten in einem anderen Lichte erscheinen und ihre Beweiskraft einbüßen.

Manche Untersucher, vor allem Geelmuyden<sup>127</sup>, suchen aus dem Verhalten des Quotienten D N eine Kohlenhydratbildung aus Fett abzuleiten. Der Quotient D N ist, wie wir (s. S. 269) ausgeführt haben, schon für die Frage der Kohlenhydratbildung aus Eiweiß außerordentlich vieldeutig. Noch viel weniger kann man entscheidende Schlußfolgerungen aus der Höhe dieses Quotienten für die Kohlenhydratbildung aus Fett ziehen. Zudem konnte keine der bei kohlenhydratfreier Diät nach einer Periode der Unterernährung unter sucht hat einen Quotienten D N finden, der an den Minimalwert von Rubner heranreicht, geschweige die Maximalwerte von Falta und Geelmuyden überbot. Wenn Geelmuyden glaubt die Versuchsanordnung der amerikanischen Autoren bei kohlenhydratfreier Ernährung oder im Hunger sei nicht richtig „denn die Zuckerbildung aus Fett wird nach Ausschluß der Kohlenhydrate aus der Diät gehemmt und nach Kohlenhydratzufuhr befördert“, so muß man doch fragen, durch welche experimentellen Ergebnisse der Autor so gewichtige Schlüsse entzieht. Die Bildung von Kohlenhydraten aus Fett durch Kohlenhydrat-entziehung erweisen kann, nachdem er erst aus den gleichen Zahlen uns die Bildung von Kohlenhydraten aus Fett aus den gleichen Zahlen uns Druck eines augenblicklichen Quotienten D N sind in der Tat nur der Aus- und Verbrauch von Zucker einerseits und Ausscheidung von Zucker andererseits, weder qualitativ noch quantitativ über das Ausgangsmaterial Aufschluß geben, und können an und für sich gar keinen Grenzwert überschreiten. Nur wenn der Quotient D N den theoretischen Furchung des zweifelhaften Wertes des D N durch Geelmuyden selbst, führt er die wenigen Fälle, welche in der Literatur bei kohlenhydratfreier Ernährung gefunden wurden (ein Fall Bernstein, Boffaio und Westerlyk<sup>128</sup>, zwei Fälle Hesse<sup>129</sup>) als Beweis für die Zuckerbildung aus Fett an. Trotz dieser neueren amerikanischen Untersuchungen aus den eben zitierten Gründen zurück.

Wir möchten daran festhalten, daß der Quotient D N bei richtiger Versuchsanordnung (kohlenhydratfreie Ernährung) unter dem theoretischen Wert zurück bleibt und einer teilweisen Verwertung des aus Eiweiß gebildeten Kohlenhydrates noch Raum gibt. Viel eindrucksvoller und eindeutiger als die Errechnung des vieldeutigen Quotienten D N für die Frage der Kohlenhydratbildung aus Fett ist das Verhalten des Diabetischen auf Fettzulage. Fettzufuhr führt hier nicht nur zu

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Die Frage nach der Art der Energiespender der Muskelarbeit wurde in den letzten Jahren durch Untersuchungen der Intermediärprodukte des Muskelstoffwechsels (Embsen, Lesser, Parnas, Fletcher und Hopkins, Hill Meyerhof) viel mehr gefordert, als es durch die lange Reihe der vieldeutigen Respirationsversuche geschehen ist.

Fletcher und Hopkins<sup>75</sup> machten die grundlegende Beobachtung, daß die Muskelkontraktion ein anaerober Vorgang ist, der durch Milchsäurebildung gekennzeichnet, und ferner, daß die Milchsäure bei Sauerstoffzutritt verschwindet. Beide Vorgänge, Bildung und Verschwinden der Milchsäure, sind von Warmtonungen begleitet. Auf diesen Beobachtungen bauten sich die Versuche von Hill<sup>76</sup> und Meyerhof<sup>76</sup> auf. Hill und Meyerhof zeigen, daß der explosionsartige Kontraktionsvorgang des Muskels seine Energie von einem anaeroben Spaltvorgang des Zuckers oder von einer reaktionsfähigen Zwischenstufe (Lactacidogen Embsens) bezieht. Die Kontraktionsenergie kann nach diesen Untersuchungen ausschließlich durch Kohlenhydrat bezogen werden. Meyerhof konnte zeigen und zwar nur durch Kohlenhydrat, daß der Kontraktionsvorgang des Muskels verbrauchernde Restitutionsprozeß gekettet ist. Nach Meyerhof muß ein Viertel (nach Hartree und Hill ein Fünftel bis ein Sechstel) der beim Spaltvorgang von Glucose benötigte Energie durch oxydative Umwandlung der für die Resynthese von Glucose benötigten Energie geliefert werden. Meyerhof stimmt also an, daß der energiegelbende Spaltvorgang und der energieverbrauchende, resynthetische Prozeß aus dem gleichen Grundmaterial, der Glucose, bestritten wird.

Wenn wir auf Grund der Hill und Meyerhofschen Arbeiten als bewiesen ansehen, daß die Muskelkontraktion mit einem anaeroben Spaltprozeß der Glucose einhergeht und daß gleichlaufend ein energiegelbender, resynthetischer Prozeß einen großen Teil der durch Spaltung entstandenen Milchsäure wieder in spaltbares Kohlenhydrat zurückverwandelt, so dürfte doch noch zur Diskussion stehen, ob Spaltprozeß und Restitutionsprozeß gekoppelte Vorgänge sind oder ob die für die Energie der Resynthese benötigte Energie an die Oxydation eines Teiles der bei der Spaltung gebildeten Milchsäure gekoppelt ist oder ob nicht andere energiegelbende Prozesse wie der oxydative Abbau der Fettsäuren als Energiespender für die Resynthese des Glucose aus Milchsäure in Frage kommen. Für unsere Frage, ob aus Fett Kohlenhydrat gebildet werden kann, sind diese Überlegungen von prinzipieller Bedeutung. Ware der Krisprozeß Kohlenhydrat Milchsäure in seiner endothermen, energieverbrauchenden Phase lediglich durch Verbrennung eines Teiles der intermediären fallenden Milchsäure möglich, so wäre es schwierig, wenn auch nicht unmöglich, den Verlust an Kohlenhydrat, der 15—20% des Kohlenhydratvorrates im Muskel betragen würde, lediglich durch Umwandlung von Eiweiß in Zucker auszugleichen. Man müßte dann wohl an eine Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat denken. Kann aber der Kreisprozeß seine Energie für die Resynthese des Glucose aus Reaktionen, die wahrscheinlich nicht in den kontraktiven Substanz sondern in den Muskelkernen sich vollziehen durften, beziehen, so wurde der für die Leistung der kontraktiven Substanz benötigte Kohlenhydratbestand nur wenig dezimiert, und die Muskelaktivität wäre auch in Zeiten des Hungers und Kohlenhydratarmer Fettkost gewährleistet. Ähnliche Überlegungen wurden auch von Johansson in der Neuaufgabe des Lehrbuches von Hammarsten diskutiert. Die Betriebsubstanz, das Kohlenhydrat, muß ständig im Muskel bereit sein. Es wurde kaum mit unseren Vorstellungen des intermediären Umbaus vereinbar sein, daß die Umbildung von Fett in Kohlenhydrat je nach Bedarf auch im Muskel selbst vollzieht. Der Nachschub von Kohlenhydrat in den Muskel, das aus Fett

so kann nicht scharf genug betont werden daß für diese Hypothesen nicht der

und Fett abgedeckt so geht das N Minimum auf den niedrigsten Wert herunter geschieht die Abdeckung nur durch Fett so steigt das N Minimum als Zeichen daß Körperprotein zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels herangezogen wird da aus Fett Zucker nicht gebildet wird Die Zahlen von Landergren

gereicht werden um das Eiweißminimum zu erzielen Die grundlegenden Ver

zu 11 50 000 bis 0 20 g schwankt Zudem hat bei der ein Versuch durchfallen ein und das Gewicht welches von 42 kg während des Versuches auf 45 5 kg (Ödeme?) gestiegen war stürzte in den letzten vier Versuchstagen von 45 5 auf 36 0 kg Aus solchen Zahlen kann man trotz fehlender Ketonurie nicht auf eine

großen

Zahl von Arbeiten das Verhalten des R Q im schweren Diabetes und bei pankreaslosen Tieren angeführt Geelmuyden<sup>127</sup> kommt auf Grund einer sorgfältigen Zusammenstellung der Literatur und aus eigenen Beobachtungen zu dem Schluß daß ein P Q von weniger als 0 65 bei dem gleichzeitig ein hohes D N Verhältnis auftritt beweisend für eine Kohlenhydratbildung aus Fett sein dürfte Abgesehen davon daß der R Q beim schweren Diabeteskranken meistens so tiefe Werte nicht zeigt scheint der Wert eines niedrigen R Q zum Beweis

aus dem R Q nichts zu lassen Kennend b

sich die experimentellen Bedingungen zur Ermittlung des R Q als ebenso zweifelhaft wie seine theoretische Voraussetzung Um ein Spiegelbild eines so komplexen Vorganges wie die Kohlenhydratbildung aus Fett es wäre im R Q reproduziert zu finden darf man sich nicht mit kurzfristigen Respirationsversuchen begnügen wie dies tatsächlich in fast allen Versuchen geschehen ist

g  
Z  
k



## Der Kohlenhydratstoffwechsel

keiner Vermehrung sondern vielmehr zu einer Verminderung der Zuckerausscheidung unter gleichzeitigem Ansteigen der Ketonkörper. Asher und Calvo Criado<sup>110</sup> wollten aus ihren Versuchen an phlorhiza-diabetischen Ratten die kohlenhydratfrei gemacht wurden und eine Erweißung von 20–30 g erhielten durch Fettzulage eine Mehrausscheidung von Zucker erzielt haben. Die Untersucher glauben die Mehrausscheidung von Zucker auf eine Kohlenhydratbildung aus Fett beziehen zu können. In diesen Versuchen ist die Zuckerausscheidung mit und ohne Fett derartig schwankend daß man aus solchen Zahlen keine so weitgehenden Schlüsse ziehen darf. Versuche von Tischhauser und Mitarbeitern<sup>111</sup> die allerdings zu einer anderen Feststellung ausgeführt wurden sind ein treffendes Beispiel für den negativen Einfluß von Fettzulagen für die Zuckerausscheidung.

| Datum  | Calorien | Tabelle        |       |         |        |         |
|--------|----------|----------------|-------|---------|--------|---------|
|        |          | F. w. e. l. l. | Fett  | C hydr. | Zucker | Ac. ton |
| 4 VII  | 2097.5   | 20.9           | 156.7 | 73.3    | 27.1   | 1.73    |
| 5 VII  |          |                |       |         | 6.7    | 1.19    |
| 6 VII  |          |                |       |         | 50.9   | 0.77    |
| 7 VII  |          |                |       |         | 19.3   | 1.13    |
| 8 VII  |          |                |       |         | 48.1   | 0.77    |
| 9 VII  | 2080.6   | 20.9           | 174.5 | 60.8    | 10.0   | 1.15    |
| 10 VII |          |                |       |         | 15.1   | 0.83    |
| 11 VII |          |                |       |         | 10.2   | 0.64    |
| 12 VII |          |                |       |         | 0      | 0.63    |
| 13 VII |          |                |       |         | 0      | 1.11    |
| 14 VII | 2119.5   | 121.3          | 123.3 | 76.3    | 0      | 0.48    |
| 15 VII |          |                |       |         | 0      | 0.47    |
| 16 VII |          |                |       |         | 37.4   | 0       |
| 17 VII |          |                |       |         | 21.8   | 0       |
| 18 VII |          |                |       |         | 11.7   | 0       |
| 19 VII | 2080.6   | 26.9           | 174.5 | 60.8    | 66.1   | 0       |
| 20 VII |          |                |       |         | 73.6   | 0       |
| 21 VII |          |                |       |         | 21.4   | 0.50    |
| 22 VII |          |                |       |         | 0      | 0.53    |
| 23 VII |          |                |       |         | 2.1    | 0.64    |
| 24 VII | 2048.5   | 56.3           | 205.7 | 73.7    | 0      | 0.41    |
| 25 VII |          |                |       |         | 21.5   | 0.09    |
| 26 VII |          |                |       |         | 51.8   | 0.03    |
| 27 VII |          |                |       |         | 9.3    | 0.64    |
| 28 VII |          |                |       |         | 30.2   | 0       |
| 29 VII | 2650.5   | 107.9          | 190.7 | 76.0    | 21.2   | 0       |
| 30 VII |          |                |       |         | 64.0   | 0       |
| 31 VII |          |                |       |         | 37.6   | 0       |
| 1 I    |          |                |       |         | 70.0   | 0       |

(Nach Thannhauser und Tischhauser)

Die in der Literatur mitgeteilten drei Fälle (ein Fall von Allard<sup>112</sup> 1907 und der rätselhafte Fall von Bernsteins Bollaffio und Westermarck<sup>113</sup>) vermogen die von allen Autoren gefundene Tatsache daß Fettzufuhr beim Diabetiker keine Steigerung der Glukose zur Folge hat nicht zu erschüttern. Wenn Geelmuyden<sup>117</sup> sagt: Die Ursache weshalb Fettzufuhr gewöhnlich die Zuckerausscheidung nicht beeinflußt oder sogar herabsetzt dürfte darin zu suchen sein daß die Zuckerbildung aus Fett viel langsamer vonstatten geht als die aus Eiweiß oder gar aus zugeführten Kohlenhydraten und daß bei der Zuckerbildung aus Fett auch intermediäre Stoffwechselprodukte anderer Herkunft wie z. B. Aminosäuren oder stickstofffreie Spaltprodukte aus Eiweiß mitwirken.

so kann nicht scharf genug betont werden, daß für diese Hypothesen nicht der geringste experimentelle Anhaltspunkt gegeben ist

Besonders eindrucksvoll gegen die Kohlenhydratbildung aus Fett sprechen die Versuche von Landergren<sup>113</sup>, der den Einfluß von Fettkost auf das Eiweißminimum untersuchte. Wird die erforderliche Calorienzahl durch Kohlenhydrate und Fett abgedeckt, so geht das N Minimum auf den niedrigsten Wert herunter, geschieht die Abdeckung nur durch Fett, so steigt das N Minimum als Zeichen, daß Korpereiweiß zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels herangezogen wird. Nach Landergren<sup>113</sup> aus dem Rubner-Fett in der Nahrung ersetzen kann

Nach Zeller müssen mindestens 10% des Calorienbedarfs aus Kohlenhydrate gereicht werden, um das Eiweißminimum zu erzielen. Die grundlegenden Versuche von Landergren und von Zeller können durch die kurzen und nicht eindeutigen Versuche von T. S. Edl. bestätigt werden.

ein, und das Gewicht, welches von 42 kg während des Versuches auf 45,5 kg

Neuaufgabe 8

Für die

Zahl von Art

kreislosen Ti

faltigen Zusammenfall

dem Schl

D N Vert

durfte. Abgesehen davon, daß der R Q beim schweren Diabeteskranken meistens so tiefe Werte nicht zeigt, scheint der Wert eines niedrigen R Q zum Beweis eines intermediären Stoffwechselvorganges mehr als zweifelhaft. Niedrige R Q besagen lediglich, daß sauerstoffreiche aus sauerstoffarmen Verbindungen entstehen, über die Herkunft und das weitere Schicksal dieser Produkte kann man aus dem R Q nichts schließen. Kann man das R Q als Maß für die

daß beim schweren Diabetes die Harnstoffbildung aus  $\text{CO}_2$  und  $\text{NH}_3$  durch die Festlegung des Ammoniaks zur Salzbildung mit den Ketonsäuren stark vermindert ist und dadurch nicht unerhebliche Mengen von  $\text{CO}_2$  durch die Atemluft ausgeschieden werden die sonst den Körper als Harnstoff verlassen würden. Man muß Lusk<sup>147</sup> beistimmen der sagt daß die tatsächlichen Beobachtungen aus den Bestimmungen des respiratorischen Stoffwechsels eine Zurückweisung der Idee daß Fett in Zucker verwandelt werden kann in sich tragen.

sind zeigen Versuche von Alta Grote und Staehelin<sup>150</sup> Zahlen die nicht für eine Zuckerbildung aus Fett verwendet werden können. Ganz besonders eindeutig sind die methodisch besonders sorgfältigen Untersuchungen von Macleod Hearn und Robinson<sup>151</sup>. Es wurden beim pankreaslosen Tiere im Hunger bei Eiweißkost und Fettkost keine R Q gefunden die niedriger als 0.66 waren. Auch der Quotient D N war durchaus niedrig.

Als gewichtigste Tatsache für die Kohlenhydratbildung aus Fett wurden die Beobachtungen an Winterschläfern besonders an Murmeltieren angeführt.

Bei diesen Tieren wird während des 6monatigen Winterschlafes nur alle 3—4 Wochen Harn entleert. Die Körpertemperatur sinkt auf etwa  $4^\circ$ . Die Atembewegungen erfolgen nur oberflächlich 1—3mal in der Minute ebenso die Herzschläge so daß das sehr langsam fließende Blut mit  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$  überladen ist (Rasmussen<sup>152</sup>). Durch diese veränderten Atembewegungen sind wie Hári<sup>154</sup> betont so veränderte Bedingungen für den respiratorischen Stoffwechsel.

trate Die geringe Stickstoffausscheidung 0.025 g pro Kilogramm läßt es wahrscheinlich erscheinen daß der Glucogenvorrat aus Eiweiß ergänzt wird.

bleiben G  
welche bei  
doch R Q  
gestellt wor  
Werte weis

niedriger Eigentemperatur das nur einmal in der Minute atmet nicht mit u  
gelaugten Respirationsapparaten gemacht werden können.

Es sind nicht nur die von Hári<sup>154</sup> angeführten abnormen Bedingungen der Retention der Blutgase bei niedriger Temperatur welche die Resultate der Respirationsbestimmungen bei Winterschläfern beeinträchtigen sondern in  
eindeutige Bestimmungen zu machen die R Q von 0.66 u  
normale Werte

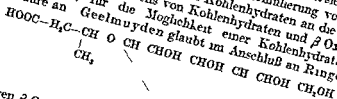


## Der Kohlenhydratstoffwechsel

gewandelt werden. Eines aber steht fest, daß bisher der Beweis fehlt, daß im intermediären Stoffwechsel von den Viererketten ein Weg zum Zucker führt. Die Viererketten sind es aber, die beim Abbau der Fettsäuren mit gerader Kohlenstoffkette, wie sie als einzige Bestandteile der Nahrungsfette kommen, im intermediären Stoffwechsel gebildet werden (Magnus Levy<sup>14</sup>, Knoop<sup>140</sup>) und bei intakter Stoffwechselleistung vollständig zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verbrannt werden. Die Viererkohlenstoffketten können nicht weiter abgebrannt werden und gelangen als  $\beta$  Oxybuttersäure oder Acetessigsäure zur Ausscheidung, wenn die Leber an Glucogen verarmt ist. Dieser Fall tritt ein

1 beim gesunden Menschen bei Kohlenhydratmangel in der Nahrung, 2 beim schweren Diabetiker, der aus dem Nahrungskohlenhydrat nicht mehr genügend Leberglycogen zu bilden imstande ist. Der richtige Abbau von Viererketten, d. h. von  $\beta$  Oxybuttersäure und Acetessigsäure, die im wesentlichen aus dem Abbau der im Fett vorgebildeten Fett-säuren, aber auch von gewissen Eiweißspaltstücken (Leucin, Phenylalanin, Tyrosin) stammen, ist an das Vorhandensein von Leberglycogen geknüpft. Es genügt nicht, daß Kohlenhydrat in den Säften vorhanden ist, es muß in Form von Leberglycogen gegenwärtig sein. Sei es, daß man dies mit der einfachen Formel „die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate“ erklären will, oder daß man wohl richtiger annimmt, daß im Leberglycogen bereits diejenige Form des Zuckers vorgebildet ist, die mit den Viererketten zu einer verbrennbaren Verbindung zusammentritt, immer bleibt das Tertium comparationis das Leberglycogen, das nicht nur die Funktion eines Stapelstoffes, sondern noch eine wichtigere stoffliche Funktion zu erfüllen hat, die in der chemischen Struktur des in ihm enthaltenen Kohlenhydrates gelegen sein dürfte. Insulin macht Leberglycogen und beseitigt dadurch die Ketonurie.

Diesen durchsichtigen Verhältnissen widerspricht Geelmuyden<sup>12</sup>. Er bringt die von Minkowski<sup>141</sup> erstmals aufgestellte, aber später wieder verlassene Hypothese, daß die Ketonkörper eine Zwischenstufe des Fettabbaues auf dem Wege zur Kohlenhydratbildung seien, wieder in Erinnerung und sucht sie zu beweisen<sup>142</sup>. Zunächst führt er eine durchaus hypothetische Formulierung von Ringer<sup>143</sup> an, der durch eine glucosidische Bindung von Kohlenhydraten und  $\beta$  Oxybuttersäure die Art des Zusammengehens von Kohlenhydraten und  $\beta$  Oxybuttersäure demonstrieren wollte, für die Möglichkeit einer Kohlenhydratbildung aus  $\beta$  Oxybuttersäure an Geelmuyden glaubt im Anschluß an Ringer, daß aus



einem derartigen  $\beta$  Oxybuttersäureglucosid durch Abspaltung einer Methylen- und nachfolgende Glucosidsplaltung eine zuckerbildende Zwischenstufe entstehen könnte. Obgleich das Zustandekommen einer solchen Abspaltung Leber ein durchaus gangbares Verfahren ist, so ist es doch fraglich, ob ein solches derartige Glucosides in der ganzen Komplex der Stoffwechselvorgänge vorkommt. Als entscheidenden Beweis für die Entstehung dieser essigsäure Zuckersäure durch

g des intermediären Stoffwechselvorganges ansehen müßte aus  $\beta$  Oelmuyden durch Ga

lenstoffkette  
lung in der  
bels 14,  
thylerung  
n, so daß  
dig an

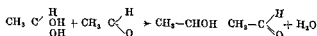
selbiger von Zucker beim Phlorrhizintier erzichte. Dies verwundert um so mehr als er kurz vorher feststellte, daß sich alle Autoren darin einig sind, daß Fett keine Steigerung der Zuckerausscheidung beim Diabeteskranken verursacht. Als Bekräftigung seiner Versuchsergebnisse zitiert Geelmuyden ältere Versuche von Baer und Blum<sup>165</sup>. Diese Autoren untersuchten, welche Aminosäuren zu einer vermehrten Ausscheidung der Ketonkörper Veranlassung geben und stellten dies für Buttersäure, Isovaleriansäure, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin fest. Aus den Versuchen von Baer und Blum ist zu ersichen, daß tatsächlich beim schweren Diabeteskranken und nur bei diesem gleichzeitig mit der durch diese Substanzen hervorgerufenen Steigerung der Ketonkörperausscheidung ein Anstieg der Zuckerausscheidung in manchen Versuchen zu bemerken ist.

Ist diese durchaus nicht regelmäßige Steigerung der Zuckerausscheidung beim schweren Diabetiker durch Belastung mit ketogenem Material, das aus dem Eiweißmolekül stammt, tatsächlich ein Beweis für die Zuckerbildung aus  $\beta$ -Oxybuttersäure? Wir müssen diese Frage verneinen, da beim schweren Diabeteskranken die ketogenen Aminosäuren quantitativ als Ketonäuren manchmal sogar über das gegebene Maß im Harn wieder ausgeschieden werden. Es ist unmöglich aus dem äquivalenten Wiedererscheinen der zugeführten Muttersubstanzen als Ketonkörper im Harn eine gleichzeitig auftretende vermehrte Zuckerausscheidung auf eine Synthese aus der gleichen Muttersubstanz zu beziehen. Die Erklärung, daß beim schwer Diabeteskranken unter Umständen

Zwischenprodukte werden überall da in Erscheinung treten, wo die Leberglucogenbildung aus exogenen oder endogenen Gründen ungenugend ist.

Die Hauptschwierigkeit für die Theorie der Zuckerbildung aus Fett ist die bereits erwähnte Tatsache, daß bei dem Fettsäureabbau Viererkohlenstoffketten und evtl. Essigsäure entstehen und daß es nach unseren bisherigen Kenntnissen des intermediären Stoffwechsels unmöglich ist, von diesen Stoffwechselzwischenprodukten des Fettsäureabbaues zum Kohlenhydratmolekül, das im inter-

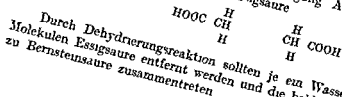
Aldolkondensation aus Aldehyden, die beim Zuckerabbau entstehen, nach dem Beispiel des Acetaldehyds sich kondensieren:



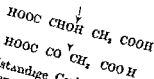
## Der Kohlenhydratstoffwechsel.

Wurde Zucker aus dem gleichen reversiblen Vorgang aus Fettsäuren entstehen können so mußten beim Abbau von Fettsäuren Aldehyde in Erscheinung treten. Aldehyde aber nicht bekannt und mit dem erwiesenen Vorgang der  $\beta$  Oxydation nicht vereinbar. Erst wenn experimentelle Grundlagen für die Bildung von Aldehyden beim Fettsäureabbau gewonnen waren wurde die Möglichkeit gegeben sein den erwiesenen Vorgang der Kohlenhydratbildung anzuführen. Diese Forderung scheint durch die interessanten Arbeiten von J. Kühnau erfüllt zu sein. Kühnau erhielt aus frischer Leber eine eiweißfreie Enzymlösung die aus zugesetzter  $\beta$  Oxybuttersäure und Essigsäure nachweisen ließ. In Sparen konnte er auch Brenztraubensäure und besonders von Brenztraubensäure als Abwandlungsprodukte der  $\beta$  Oxybuttersäure weiterhin bestätigen so wäre ein einwandfreier Hinweis auch experimentell festgelegt auf welchem Wege aus Fettsäuren sich Zucker bilden konnte.

Eine besonders interessante Hypothese über den Weg auf welchem ein Um- bau des Fettmoleküls zum Zuckermolekül im intermediären Stoffwechsel sich vollziehen konnte gibt Knoop<sup>167</sup> zur Überlegung. Aus Acetessigsäure entstehen durch Saurespaltung 2 Moleküle Essigsäure



Die Bernsteinsäure wurde dann über die  $\beta$  Oxybernsteinsäure zu  $\beta$  Keto-bernsteinsäure oxidiert



Hierauf würde eine endständige Carboxylgruppe aboxydiert und es entstünde dann die Brenztraubensäure



Aus der Brenztraubensäure läßt sich dann ohne Schwierigkeit das Zuckermolekül aufbauen.

Amandus Hahn<sup>177</sup> hat durch Dehydrierung der Bernsteinsäure die Muskelzugesetz war mit Methylenblau als Wasserstoffakzeptor die Bildung von Fumar-säure und Apfelsäure nachgewiesen so daß die Hypothese Knoops durch diese Experimente Hahns im Reagenzglas eine Stütze gefunden hatte. Problematisch bleibt aber nach wie vor inwieweit Bernsteinsäure sich durch Dehydrierung aus Essigsäure bilden kann. Bernsteinsäure kommt im Organismus vor. Wir wissen aber noch nichts über ihre Entstehungsweise.

stellung angesehen werden kann

Knoop glaubt in einer persönlichen Mitteilung daß die Frage der Entstehung der Brenztraubensäure die in den obigen Gleichungen skizziert ist schon weiter als zu einem heuristischen Problem gediehen sei da die Bernsteinsäure von Wieland und B. Fischer<sup>66</sup> am Herzmuskel (inzwischen auch von Amandus Hahn<sup>67</sup> am Skelettmuskel) über die Fumar- und Apfelsäure abgebaut wurde. Ich muß aber einwenden daß auch diese Reagenzglasversuche sind

müssen wir sagen daß wir heute keine einzige experimentelle Grundlage haben welche die Umwandlung des Fettmolekuls in Zucker im Organismus bewiese Wir müssen sogar zugestehen daß es theoretisch unmöglich ist durch Reaktionen die im intermediären Stoffwechsel bekannt sind vom Abbau der Fettsäuren auf die Synthese des Glucosemolekuls zu gelangen

Lusk sagt: Ein Bollwerk der Ansicht von der Verwandlung von Fett in Traubenzucker nach dem anderen ist erschüttert worden und sie kann jetzt in das Reich des wissenschaftlichen Aberglaubens verwiesen werden.

Tatsache annehmen bis eindeutig experimentelle Grundlagen gegeben sind. Die Experimente derjenigen Autoren, welche die Umformung von Iett in Kohlenhydrat zu beweisen glaubten, halten einer Kritik nicht stand.

Neuerdings wurde die Fumarsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure als Spaltprodukt des Kohlenhydratabbaues bei *Rhizopus nigricans* (Mucor stolonifer) zur Oxybuttersäure chemisch vom Kohlenstoffgehalt her glaubte eine Wechsel-

beziehung zwischen Fumarsäure und Brenztraubensäure bei diesem Schimmel  
pilz gefunden zu haben. Die Experimente von Gottschalk und von Ehrlich  
und Bender<sup>169</sup> widerlegt worden. Solange die Fumarsäure bei diesem Pilz als  
Kohlenhydratabbauprodukt gefunden wird im tierischen Stoffwechsel aber  
nicht entsteht kann man diesen für den tierischen Organismus abnormen  
Reaktionsablauf nicht für die Kohlenhydratbildung aus Fett als Beweis anführen.  
In gleichem Sinne ist auch der interessante Befund von Bloor<sup>170</sup> zu werten, der  
zeigte, daß im Alorn aus Apfelsäure Zucker gebildet wird. Es ist zweifelhaft,  
ob diese Säuren im Diabetikerurin vorkommen. Starr und Fitz<sup>171</sup> geben an, daß  
sie im Diabetikerharn vorhanden sind.

Überblicken wir den Mechanismus des Kohlenhydratabbaues in den einzelnen Organen so scheint die Möglichkeit gegeben. Besonders scheint der eine Sonderstellung einzunehmen energetischen Funktionen wahr. Leber das stoffliche Moment im Vordergrund steht. Das eindrucksvollste Geschehen beim Kohlenhydratabbau ist der Zerfall des Glucosemolekuls ohne Sauer



stoffzutritt in zwei Dreierkohlenstoffketten und die mögliche Resynthese des ursprünglichen Moleküls aus diesen Bruchstücken. Ob dieser anoxybiotische Vorgang des Kohlenhydratzerfalls in allen Organen zwangsläufig vor sich geht, erscheint noch unbewiesen. Beim Kohlenhydratabbau in der Muskulatur scheint der Mechanismus der anaeroben Spaltung mit der Muskelarbeit engstens verbunden. Die Milchsäure und wahrscheinlich das instabilere Methylglyoxal stehen im Mittelpunkt dieses Geschehens. Aufbau und Abbau des Zuckermoleküls verlaufen nicht auf getrennten, sondern auf gemeinsamen Bahnen. Die Wege des Zuckerabbaues kreuzen sich mit dem Abbau der Aminosäuren, so daß aus den jeweils aus Kohlenhydraten oder Eiweiß entstehenden Bruchstücken beide Nahrungsstoffe wieder aufgebaut werden können.

Einfluß des  
Nervensystems  
auf den Kohlen-  
hydrathaushalt

Piqure

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen des Nervensystems zum Kohlenhydrathaushalt nahmen ihren Ausgang von den grundlegenden Untersuchungen Claude Bernards. Im Jahre 1855 fand Claude Bernard<sup>172</sup>, daß durch einen Stich, der auf die Spitze des Calamus scriptorius am Boden des IV Ventrikels

Zuckerstich auf kohlenhydratfreie Nahrung gesetzt waren oder durch andere Maßnahmen ihr Glucogenbestand herabgesetzt wurde. Der Zuckerstich wirkt auf die Ausschüttung des Leberglycogens, seine Wirksamkeit ist an einen gewissen Glucogengehalt der Leber gebunden. Claude Bernard und Eckhard<sup>173</sup> und nach ihnen viele Nachuntersucher deuteten den Zuckerstich dahin, daß von der getroffenen Stelle des Zentralnervensystems eine zentrifugale Erregung zur Leber getragen wird, welche in diesem Organ die Glucogenausschüttung veranlaßt. Der Mechanismus des Zuckerstiches wurde viele Jahre später im Jahre 1901 durch die Entdeckung eines Markes, in gleicher

Art, in neues Licht. Die Zuckerstichwirkung wurde gefunden, daß die durch die Piqure gesetzte Erregung sich in Bahnen fortpflanzt, welche das Rückenmark durch die siebente vordere Cervicalwurzel verlassen und von dort in der Höhe des Ganglion cervicale inferius in den Grenzstrang des Sympathicus eintreten (Cl. Bernard, C. Eckhard, E. Pflüger). Die Durchschneidung des Halsmarkes hebt aus diesem Grunde die

der Piqure Claude Bernards auf dem Umweg über die Nebennieren. In diesem Sinne sprachen auch die Versuche, in denen nach Unterbrechung des Grenzstranges oberhalb der Nebennieren die Piqure wirkungslos blieb. Wenn man gesehen hat, daß die Zuckerstichwirkung auch ohne Nebennieren eingeleitet werden konnte (P. Trendelenburg und K. Fleischhauer<sup>179</sup>), so sprach auch dieser Befund nicht gegen diesen eben skizzierten Verlauf der Erregungsleitung von der Piqurestelle aus, er zeigt nur, daß bei der Piqure

noch andere Bahnen in erhöhte Schwingungen versetzt werden die der Leber

eine Verletzung im dorsalen Vaguskerne und zwar in seinem hinteren Drittel aus-  
gelöst wird. Die verletzte Stelle ist der Ort an dem sowohl die sympathische als  
auch die parasympathische Innervation ihren Ursprung nimmt.

Diese strenge Lokalisation des Zuckerzentrums ist durch die Unter-  
suchungen von F. Hiller<sup>181</sup> und von Fr. Krause<sup>182</sup> erschüttert. Die neuesten  
Untersuchungen von F. Hiller und von Fr. Krause an meiner Klinik zeigen

subthalamischen Zuckerzentrum sei noch ein weiteres Zuckerzentrum über-  
geordnet das nach Brugsch, Dresel und F. H. Lewy in den Stammganglien  
gelegen sei. Auch für dieses Zuckerzentrum in den Stammganglien sind eindeutige  
Beweise nicht erbracht. Veranlassungen die bei komatösen Kranken an dieser  
Stelle gefunden wurden lassen keine sicheren Schlüsse zu ob diese Verände-  
rungen dem Koma vorausgingen oder durch das Koma erzeugt wurden. Nach  
den vorliegenden Befunden ist lediglich festgestellt daß bei Verletzung ver-  
schiedener Teile des Zentralnervensystems Zuckerausscheidung eintritt. Ob die  
verletzten Hirnteile (Claude Bernard, Aschner) Zuckerzentren sind er-  
scheint fraglich.

Obgleich diese Beobachtungen für eine nervöse Beeinflussung der Glucogen-  
spaltung in der Leber sprechen so ist doch die Möglichkeit vorhanden daß  
die Glucogenspaltung auch durch Momente die als Begleiterscheinung der

nerven durchtrennt werden  
die Erregung afferenter Nerven  
und daß die Bahnen auf welchen die Pigüre und Splanchnicusreizung wirksam  
sind mit den Gefäßnerven in die Leber eintreten

aus den vegetativen Zentren im Hypothalamus und verlängerten Mark an

zusprechen sind. Über den Zusammenhang psychischer Erregungen mit dem richtigen Diabetes mellitus muß späterhin noch gesprochen werden.

Neben diesen vegetativen Ganglien im verlängerten Mark und im Zwischenhirn deren Erregung die Saccharifizierung des Leberglycogens zur Folge hat, sollen nach Brugsch, Dresel und F. H. Lowy noch im vorderen Teil des vegetativen Oblongataknies Zellen zu finden sein, welche den Glucoseaufbau in der Leber begünstigen. Dies soll über den Umweg über das Pankreas geschehen. Nach partieller Pankreasentfernung sollen die Zellen im vorderen Teil des vegetativen Oblongataknies degenerieren. Inwieweit diese Feststellung die zweifellos erst durch weitere Untersuchungen bestätigt werden mußte, Gültigkeit hat, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Eine Trennung von sympathischen und parasympathischen Zentralorganen durch operative Eingriffe in den Vaguskern erscheint auch experimentell, bei der Sicherung des Kohlenhydrathaushaltes von vegetativen Apparaten über den Weg der Nerven im Sinne einer Diastase und des parasympathischen Apparates über den Weg des Pankreas im Sinne eines Glucogenaufbaues geschehen zu lassen, so dürfte es nach den neueren Ansichten über das vegetative System nicht haltbar sein. Die endokrinen Leistungssysteme durchzuführen des sympathischen und parasympathischen Leitungssystems Trennung des sympathischen und parasympathischen unter den Impulsen des vegetativen Systems, die auf den beschriebenen Bahnen sich fortpflanzen. Inwieweit aber ein Antagonismus in der Innervation dieser Inkretorgane besteht, ist weder anatomisch noch durch das Experiment erwiesen worden.

Dem Wirkungsmechanismus des Zuckerstiches glaubte man mit der Entdeckung des Nebennierendabetes nähergekommen zu sein. Man nahm an, daß durch zentrale, auf dem Wege des Sympathicus der Nebenniere zugeleitete Impulse das Adrenalin an das Blut abgegeben wurde und auf dem Blutwege eine Diastase des Leberglycogens bewirkt werde. Ist die Sekretion von Adrenalin in das Blut die einzige Ursache der Zuckermobilisierung, so muß eine Trennung des Plexus hepaticus der Zuckermobilisierung, so muß eine Trennung des Plexus hepaticus ohne Schädigung der Nebenniere und ihrer Folgen zeigen, daß eine Reizung des Splanchnicus keine Hyperglycämie zur Folge hat, wenn der Plexus hepaticus ohne Schädigung der Nebenniere und ihrer Nerven durchtrennt ist. Stewart und Rogoff<sup>118</sup> hatten bereits früher durch daß durch Splanchnicusreizung ein Anstieg der Adrenalinkonzentration im Nebennierenvenenblut ausgelöst wird. Diese beiden suchten sich anscheinend gänzlich von entsprechenden experimentellen Befunden. Es zeigte sich, daß die Splanchnicusreizung vor der Nebennierenexstirpation fast in allen Fällen von einer Hyperglycämie gefolgt war, während nach der Entfernung der Nebennieren ein leichter Blutzuckerabfall sich feststellen ließ. Macleod<sup>119</sup> glaubt aus diesen Versuchen schließen zu müssen, daß zum Zustandekommen der nervösen Hyperglycämie sowohl das Vorhandensein der Nebennieren als auch die Intaktheit des Plexus hepaticus wesentlich ist. Zur Erklärung dieses Zusammenhangs setzt er voraus, daß die nervöse Kontrolle dieses Zusammenhangs in der Leber von einer bestimmten Adrenalinkonzentration im Blute abhängig ist. Schon vor Naunyns Zeiten war bekannt, daß im Blute und in den Säften Zucker gelöst sei. Die Angaben über die hohen Zahlen wurden erst durch eine systematische Methodik korrigiert, die erlaubte Reihenbestimmungen mit kleinen

aufgeworfen, bei welcher Zuckerkonzentration im menschlichen Blute Zucker im Harn auftritt. Diese Autoren suchten die Frage durch intravenöse Zuckerinjektionen mit Reihenbestimmungen des Blutzuckers nach der Bangschen Methode einer Lösung nahezubringen und fanden keinen einheitlichen Schwellenwert für den Übertritt des Zuckers in den Harn beim Gesunden. In vielen Untersuchungen anderer Autoren wurde die Frage der Nierenschwelle für den Zucker immer wieder diskutiert, ohne daß überzeugende einheitliche Zahlen für einen Schwellenwert des Normalen gefunden wurden. Das einzige, was die verschiedenen Nachuntersucher feststellten, ist die bereits von Thannhauser und Pfitzer erhobene Eigentümlichkeit, daß beim Normalen die Blutzuckerkurve nach intravenöser Injektion steil ansteigt, nach einer Viertelstunde abgeklungen ist und manchmal unter den Ausgangswert zurückgeht. Beim Nierenkranken ist die Belastungskurve steiler und höher als beim Normalen, beim Leberkranken verläuft sie langgestreckter und beim richtigen Diabetes ganz flach. Auf orale Belastung wurden ähnliche Verhältnisse von Jacobson<sup>189</sup> und vielen späteren Untersuchern gefunden. Die Blutzuckerkurve nach Belastungen hat heute insofern einen diagnostischen Wert, als man bei leichten Fällen von Zuckerharnruhr mit zeitweiser Glucosurie aus der Blutzuckerkurve nach Belastung einen besseren Anhalt hat, als durch die Zuckerausscheidung im Urin.

Die Bestimmungen des Blutzuckers beruhen, wie S. 250 ausgeführt wurde, entweder auf Reduktionsproben, Gärungsproben oder auf Polarisation. Die beiden letzteren Methoden sind aber leider nicht für Reihenversuche geeignet. Keine dieser Methoden sagt etwas über die Art des Zuckers im Blute. Lépine<sup>190</sup> wies wohl zuerst darauf hin, daß Traubenzucker in verschiedenen Formen im Blute vorhanden sei. Er sprach von einem „sucre immédiat“, der als Zuckermolekular gelöst ist und einem „sucre virtuel“, der erst nach Behandlung mit Säuren oder Invertase nachweisbar wird. Der „sucre virtuel“ Lépines, der entweder Polysacchariden oder glucosidischen Körpern entstammen konnte, ist aber der Menge nach so klein, daß er für die Frage des effektiven Zuckergehaltes des Blutes nicht in Betracht zu ziehen ist. Inwieweit der Zucker nur in kristalloider Form in den Säften vorhanden ist, oder ob er auch in anderem Lösungszustande an kolloidale Körper oder Oberflächen gebunden ist, kann wohl dahin beantwortet

zuweisen. Die als Blutzucker bestimmte Glucosemenge resultiert aus der stabilen Blutdextrose.

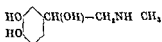
Die Frage, in welchem Mengenverhältnis der Zucker im Blute sich auf das Plasma und die roten Blutkörperchen verteilt, ist in einer großen Anzahl von Arbeiten untersucht worden. Es wurde sogar angenommen, daß die roten Blutkörperchen zuckerfrei seien (J v Mering, Hamburger). Diese Ansicht erwies sich aber als irrig (L Michaelis und P Rona<sup>194</sup>). Neuere Untersuchungen über diese Frage von E Wiechmann<sup>195</sup> zeigen, daß Blutzuckergehalt in Plasma und Körperchen beim Menschen nicht wesentlich differieren, hingegen zeigen die klinischen Zwecke mancher Tiergattungen nur einen geringen Zuckergehalt. Für die bestimmten

Die in relativ engen Grenzen schwankende Konzentration des Zuckers im Blute hängt von einem sehr feinen Regulationsmechanismus ab, der in einem nervösen Anteil in jenen Bahnen verläuft, die wir bereits bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels besprochen haben. Sie verlaufen in der Medulla nach abwärts um mit den Fasern des Grenzstranges das Rückenmark zu verlassen. Im Grenzstrang ziehen sie nach abwärts über die Splanchnici zu den beiden Nerven, um alsdann mit den Blutgefäßen in das Leberparenchym vorzudringen. In gleicher Weise wie vegetative Fasern zur Nebenniere gehen, ziehen solche von Pankreas und direkt zur Leber.

Die Einschaltung des Leberglucogenspeichers in das vom Darm her zu strömende Pfortaderblut ermöglicht einen weitgehenden Ausgleich des durch die Nahrung bedingten verschiedenen starken Zustromes an Zucker. Die großen Schwankungen der Zuckerkonzentration im Pfortaderkreislauf werden dadurch für die anderen Gefäßbezirke ausgeglichen. Pflüger<sup>195</sup> vermutete, daß ein direkter Bezug des Bedarfs an Kohlenhydrat in der Muskulatur zum Glucogenvorrat in der Leber bestünde. Er meinte, daß durch die Kontraktion der Muskelfaser afferente Impulse ausgelöst wurden, die nach dem Zuckerzentrum überstromen und auf diesem Umwege eine Ausschüttung des Leberglucogens verursachen. Es könnten aber auch durch Zersetzungsprodukte, die bei der Muskelkontraktion entstehen wie z B durch die Milchsäure, humorale Zeichen an die Leber weiter gegeben werden, die den Zuckernachschub bewirken und die Konzentration des Blutzuckers gewährleisten. Über die Ursache des erregenden Momentes welches den Antrieb der nervösen Regulation liefert, gehen die Meinungen auseinander. Alle Autoren stimmen aber darin überein, daß humorale Momente die Regulation bedingen. So dachte v Noorden<sup>187</sup> an die Milchsäure, Elias<sup>198</sup> an gewisse Ionen, Besondere letztere Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, da durch die Höhe des Blutzuckers die Inkretproduktion von Nebenniere und Pankreas<sup>199</sup> beeinflusst werden, so daß bei höherem Blutzuckerspiegel mehr Insulin produziert und bei niedriger Blutzuckerkonzentration mehr Adrenalin an das Blut abgegeben wurde. Pollak<sup>200</sup> glaubte den Zucker selbst gewissermaßen als Hormon der Insulinproduktion ansehen zu müssen. Es ist dies nichts weiter als eine Umschreibung der von Pollak geäußerten Ansicht, daß höherer Blutzucker selbsttätig auf dem Umwege über das Inkret des Pankreas zur Glucogenentapfelung und damit zur Herabsetzung des Blutzuckers führt. Wir sehen gerade bei der Blutzuckerregulation, wie innig nervöse Regulation und Inkretproduktion zusammenhängen ohne daß wir mit Sicherheit sagen können, wie der ganze Mechanismus der Regulation zeitlich in sich abläuft.

In engstem Zusammenhang mit der auf nervosem Wege ausgelösten Hyperglucämie und Glucosurie steht der durch Adrenalininjektionen hervorgerufene Anstieg des Blutzuckers mit gleichzeitiger Zuckerausscheidung. Die glucosurische Eigenschaft des Nebennierenextraktes wurde von Blum<sup>201</sup> im Jahre 1901 auf-

deckt Die Konstitution der wirksamen Substanz des Nebennierenextraktes, des Adrenalin, wurde durch Friedmann und Takamine aufgeklärt



Stolz<sup>204</sup> führte die erste Synthese dieses Stoffes aus Eine ähnliche Wirkung wie dem Adrenalin kommt auch anderen sympathicomimetischen Substanzen zu, die dem Adrenalin konstitutionell nahestehen Blum hatte bereits vermutet, daß Adrenalangucosurie und Piqure die Diastasierung des Leberglycogens auf

Den Untersuchern, welche glaubten, die Gleichnngkeit der Piqure und der Adrenalinhyperglucämie auf Grund des Ausbleibens einer Vermehrung des Adrenalinhaltendes Blutes ablehnen zu müssen, muß man entgegenhalten, daß es bis heute keinen zuverlässigen quantitativen Nachweis des Adrenalins im Blute gibt Von Bedeutung sind die Einwände von Stewart und Rogoff<sup>182</sup> gegen die Ansicht, daß Piqure und Adrenalangucosurie auf den gleichen Bahnen verlaufen Diese Autoren fanden, daß trotz Nebennierenextirpation, die unter

mus der Adrenalinwirkung sind die Versuche von Macleod und Pearce<sup>114</sup> von Wichtigkeit, welche nachwiesen daß Splanchnicusreizung ohne Wirkung bleibt, wenn die Nervenverbindung der Nebenniere zur Leber trotz Intaktheit der Nebennieren zerstört wird Dieses Ergebnis wurde scheinbar den Schluß recht-

Nebennierenextirpation keine Hyperglucämie (Christie, Pearce und Macleod<sup>205</sup>) andererseits Splanchnicusreizung bei intakten Nebennieren, aber durchtrennten Lebernerven ohne Einwirkung auf den Blutzucker Für den Mechanismus der Adrenalinwirkung muß also die Intaktheit der Nebenniere und des Plexus hepaticus vorhanden sein In neueren Versuchen in dieser Frage untersuchte Macleod<sup>114</sup> den Blutzuckerspiegel, nachdem er den Plexus hepaticus durchtrennt und auch die Nebennieren entfernt hatte Bei intakter Nebenniere und

Adrenalinhyperglucämie die Intaktheit des Plexus hepaticus erforderlich und die Unversehrtheit der Nebenniere von Bedeutung

In welcher Weise die sympathischen Endorgane in der Leber durch das Adrenalin die Diastasierung des Glycogens bewirken, ist noch nicht eindeutig klargestellt Die alte Ansicht von Bang, daß das Adrenalin eine quantitative Vermehrung der vorhandenen Diastase verursache, hat sich nicht bewiesen lassen E. Neubauer<sup>206</sup> glaubt die diastatische Eigenschaft des Adrenalins auf seine

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Gefäßwirkung und eine damit verbundene merkwürdige venöse Stase in der Leber zurückzuführen. Die venöse Hyperämie wäre dann durch eine Asphyxie des Lebergewebes verursacht. Auch diese Auffassung hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da die venöse Hyperämie nicht bei allen Tieren die auf Adrenalin eine Hyperglucämie bekommen (Schilddrüsenleber H. Elias<sup>199</sup>) beobachtet wird. Elias<sup>198</sup> und seine Mitarbeiter haben versucht, die Adrenalinwirkung in der Leber auf eine Verschiebung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes zurückzuführen. Tatsächlich ist nach Adrenalininjektion das Kohlensäurebindungsvermögen im Blut herabgesetzt. Es scheint aber zweifelhaft, inwieweit diese Verschiebungen im Ionenmilieu in der Leber in ihrer Auswirkung auf das Blut die Ursache der Adrenalinwirkung oder ihre Folge sind. Auch die Versuche von Snyder, Martz und Levin<sup>207</sup> glauben der Adrenalinwirkung eine Veränderung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration in der Leber supponieren zu müssen, ohne daß eindeutige genetische Zusammenhänge offenbart wurden.

Die subcutane Adrenalininjektion führt immer zur Hyperglucämie und fast immer zur Glucosurie. Bei wiederholten Einspritzungen kann die Glucosurie Wirkung ausbleiben. Der Blutzucker steigt aber immer an. Merkwürdig ist die Beobachtung von Pollak<sup>208</sup>, daß man bei protrahierten kleinen allmählich steigenden Adrenalindosen trotzdem die Leberglycogen bis auf Spuren verschwinden war immer noch Glucosurie herbeiführen kann. Dieser Autor konnte sogar bei Hungerkaninchen bei Zufuhr von Adrenalin nicht nur Glucosurie sondern auch trotz Adrenalin gewisse Mengen von Glucogen in der Leber nachweisen. Bei allmählichem Einschleichen von Adrenalin in den Organismus scheint eben nicht nur der Glucogen mobilisierende Apparat in Bewegung gesetzt zu werden, sondern auch gewissermaßen die Synthese des Glucogens durch den Schwund des Leberglycogens angeregt zu werden. Man kann aber deshalb nicht wie v. Noorden<sup>197</sup> das Adrenalin als mächtiges Erregungsmittel der Glucogenbildung und nicht nur als Glucogenzerstörer ansehen. Das Adrenalin hat mit der Neubildung des Glucogens gar nichts zu tun, es hat scheinbar der durch das Adrenalin verursachte Leberglycogenschwund einen indirekten Einfluß auf die fermentativen Vorgänge der Leberglycogensynthese. Wahrscheinlich wird nach Adrenalin durch den dauernd erhöhten Blutzucker die Inkretproduktion des Pankreas angeregt.

Subcutane Injektion von Adrenalin in üblichen therapeutischen Mengen von  $\frac{1}{10}$ —1 mg führt zu einer kurzdauernden Steigerung des Blutzuckers der meistens nach 30—60 Minuten sein Maximum erreicht und nach 4—5 Stunden wieder abgeklungen ist. Die Steigerung des Blutzuckers nach den üblichen therapeutischen Gaben kann bis zu 100% betragen. Bemerkenswert ist, daß der Blutzuckerwert nach dem Abklingen der Adrenalinhyperglucämie unter seinen Ausgangswert zurückgehen kann (Brosamlen<sup>209</sup>) wie wir dies bei intravenöser Zufuhr von Dextroselosung ohne Adrenalin gesehen haben. Wie oben bereits bemerkt ist das Zurückgehen des Blutzuckerspiegels unter den Anfangswert nach der Adrenalinhyperglucämie ein Zeichen für die Feinwirkung des erhöhten Blutzuckergehaltes auf die Inkretproduktion des Pankreas. Wie verschiedene Individuen nicht einheitlich. Bei neurotischen Personen (Billgheimer<sup>210</sup>) findet man bei Adrenalindosen die höchsten Anstieg der Hyperglucämie. Calciumgaben verstärken die Adrenalinwirkung (Baumer). Es gibt zweifellos besonders adrenalinempfindliche Personen, die schon auf die kleinsten Gaben Blutzuckersteigerung und Hyperglucämie bekommen.

Die orale Gabe von Adrenalin ist hinsichtlich des Zuckergehaltes des Blutes nahezu wirkungslos, da die größten Mengen des Adrenalins im Magen-Darm-Kanal

verändert werden. Merkwürdigerweise kann man trotz der Veränderung den größten Teil des Adrenalins bei peroraler Zufuhr erleidet gewisse Mengen im Urin nachweisen ohne daß bei oraler Gabe eine Adrenalinwirkung zu verzeichnen gewesen wäre.

auch direkt zur Leber gehen können. Zweifellos ist die Verzuckerung des Leberglucogens über das Nervensystem auszulösen, dem widerspricht nicht, daß Inkretorgane auf humoralem Wege die gleiche Wirkung hervorrufen können. Nervensystem und Inkretorgane sind ein funktionelles Ganzes, das nicht parallel sondern hintereinandergeschaltet ist.

Die Medikation von Schilddrüsensubstanz in der klinischen Medizin hat zur Entdeckung geführt, daß nach längerer Gabe von Thyreoidin Hyperglucämie und Zucker im Harn auftritt. Meistens ist dies nur eine vorübergehende Erscheinung, manchmal aber ist die Thyreoidingabe das auslösende Moment für einen richtigen Diabetes. C. v. Noorden glaubt wohl mit Recht, daß bei diesen Fällen bereits ein latenter Diabetes vor der Schilddrüsenmedikation bestanden hat. Bei endogener Hypersekretion der Schilddrüse beim Hyperthyreoidismus und beim Basedow sind die Angaben über die Blutzuckerwerte schwankend. Wir haben immer gefunden, daß beim ausgesprochenen Basedow erhöhter Blutzucker bei nüchternem Zustand bestand und daß bei Belastung mit Kohlen-

Einwirkung anderer inkretorischer Drüsen auf den Blutzuckerspiegel

Thyreoid und Blutzucker

Über den Mechanismus der Schilddrüsenhyperglucämie sind die Ansichten

verschieden, wenn auch in anderer Art, besonders bei Frauen im Klimakterium, die Beziehungen der Schilddrüse zur Nebenschilddrüse (Kropf, Blutdrucksteigerung) und stehen nicht an, auch die Thyreoidhyperglucämie als einen mechanischen Ausdruck

Bei der  
finden wir  
mit Zucker  
der Blutzucker

Schilddrüse und Nebenschilddrüse sind in ihrem Mechanismus auf den Blutzuckerspiegel entgegengesetzt (R. Hirsch<sup>111</sup>)

Die Beobachtung, daß bei Hypophysenerkrankungen, besonders bei Erkrankungen mit akromegalischen klinischen Erscheinungen Hyperglucämie und Zucker





Urethan Parallehyd lediglich bei akuter Alkoholvergiftung scheint dies nicht der Fall zu sein (Oppermann<sup>215</sup>). Der Mechanismus dieser Art von Hypernsten Untersuchungen nicht diese Hyperglucamie auf dem ist doch konnten hier auch lle als Ursache angesprochen Ursache für die Steigerung der Blutzuckerkonzentration nach der Infusion der verschiedensten Salzlosungen

Die Salzglucosurie wurde wohl zuerst von Bock und Hoffmann<sup>216</sup> für Kochsalz beobachtet ist aber später von den verschiedensten Untersuchern für die de Salz on Säuren<sup>198</sup> konnte

salzhyperglucamie

nachweisen daß schon bei Eingabe verdünnter Säure durch den Magen und zwar in therapeutischen Dosen Hyperglucamie auftritt Nach seinen Untersuchungen wirkt die Säurezufuhr direkt auf das Leberglycogen ein und schädigt den physikalisch chemischen Zustand der Leberzelle

In der experimentellen Medizin hat die Hyperglucamie nach Asphyxie eine Reihe von Untersuchern beschäftigt Es wurde untersucht ob der Sauerstoff

Aderlaßhyperglucamie

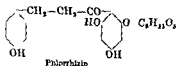
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

die Aderlaßhyperglucamie angesehen werden

Phlorrhizin diabetes

..

Das Phlorrhizin ist das Glycosid des Phloretins (Frank und Isaac<sup>217</sup>)



## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Das Phlorrhizin kommt in der Wurzelrinde von Kernobstbäumen (Apfel Birnen Kirschen Pflaumen) vor 1 g des Phlorrhizins pro Kilogramm Körpergewicht bei Hunden injiziert erzeugt eine außerordentlich starke Zuckerausscheidung Die Glucosurie dauert so lange als Phlorrhizin gegeben wird Sie klingt nach kurzer Zeit wieder ab Aus diesem Grunde kann man auch ohne ernstlichen Schaden Phlorrhizin beim Menschen geben Es reagieren nicht alle Menschen gleichartig auf das Phlorrhizin nervöse gravis und thyreotomische Individuen scheinen besonders stark anzusprechen (L R Grote) Merkwürdigerweise ist die Zuckerausscheidung beim Diabeteskranken auf Phlorrhizin unabhängig von der Schwere der Erkrankung (M Rosenberg<sup>220</sup>) Das Phlorrhizin verarmt den Organismus an Zucker Es kommt zu vollständigem Glucogenschwund in der Leber und anderen Organen so daß zur Aufrechterhaltung der Organtätigkeit Zucker aus anderen Quellen neugebildet werden muß Über die Größe der Zuckerneubildung (Gluconeogenie) ist viel gestritten worden und besonders der Quotient soll angeführt werden Die Angaben über den Quotienten D N bei Phlorrhizin sehr eingehenden Untersuchungen von Janney<sup>119</sup> 3 75 1 (Lusk<sup>221</sup>) und in neueren geschiedene Zucker sowohl bei Hunger als auch bei Eiweiß und Fettfütterung lediglich sich aus den Eiweißbausteinen ableitet Man muß allerdings C v Noor den Recht geben der den Wert des D N für den Beweis der Herkunft der aus Phlorrhizindiabetes Zuckermengen anzweifelt Es kann kein Zweifel sein daß auch bei Rechnung steht Die gefundenen Quotienten sind aber so niedrig daß sie noch einer reichlichen Verbrennung von Kohlenhydrat Raum geben und nicht bei richtigen eine andere Quelle als das Eiweiß für den Nachschub von Zucker bei der Phlorrhizinglucosurie anzunehmen (s S 269) Die Zahlen von Pflüger und Junkersdorff<sup>18</sup> welche einen hohen D N (19 7 14 6) ergaben gingen von falschen Voraussetzungen bei der Berechnung der Versuche aus

Die Phlorrhizinglucosurie ist für das Studium des Diabetes mellitus von großer Bedeutung weil hier wie dort eine Verarmung der Leber an Glucogen auftritt Wir sehen deshalb auch bei lange dauerndem Phlorrhizindiabetes ähnliche Störungen des Abbaues gewisser Spaltprodukte des Eiweißes und der Fettsäuren ( $\beta$  Oxybuttersäure und Acetonkörper) auftreten wie sie beim richtigen Diabetes beobachtet werden Diese Störung des Fettsäureabbaues ist wie später ausführlich diskutiert werden soll die Folge der Verarmung der Leber an Glucogen

Wenngleich der schwere Phlorrhizindiabetes äußerlich eine gewisse Ähnlichkeit mit dem echten Diabetes mellitus haben kann (hohe Zuckerausscheidung Beziehung vollständig verschieden) so sind beide Störungen in ihrer

Zuckerkonzentration des Blutes wie in beiden Störungen in ihrer

Blutzuckerwerte im Gegensatz zum echten Diabetes mellitus verschieden

von Mering und auch Minkowski<sup>19</sup> hat bereits

Wirkung des Phlorrhizins auf die Zuckerbildung in der Leber

deutigen Verarmung der Leber an Glucogen

arterie und das Phlorrhizin führt zu einer Verarmung der Leber an Glucogen

irgendeine Blut zur Zuckerbildung in der Leber

nicht als eiweißhaltig

Gefälle des Zuckers nach dem Harn zu ist beim Phlorrhizintier so stark daß weder

für die Phlorrhizinglucosurie die Einwirkung dieses Stoffes auf die Niere. Es scheint aber daß auch andere Zellen die Zucker zu speichern imstande sind in erster Linie die Leber durch Einwirkung des Phlorrhizins ihren Zucker an das Blut abgeben der dann durch die Nieren ausgeschieden wird. Es ist aber unrichtig lediglich von einer erhöhten Durchlässigkeit der Nierenzelle für den Zucker unter Phlorrhizineinwirkung zu sprechen da die Zuckerausscheidung mit einer außerordentlichen Konzentrationssteigerung des Zuckers im Harn einhergeht. Die Phlorrhizinwirkung ist auch wenn man physikalisch chemische Wirkungen auf die Zelle selbst diesem Stoff zuschreibt bis heute vollständig ungeklärt sicher ist nur daß sie in ihrem Mechanismus nicht mit der Störung des echten Diabetes mellitus zu vergleichen ist. Es sei aber bereits hier erwähnt daß es auch beim Menschen Störungen gibt bei denen niedere Blutzuckerkonzentration und Zuckerausscheidung im Harn gefunden werden (sog. renaler Diabetes S. 373).

Bereits bei Bouchardat dem Klassiker des Diabetes findet man den klaren Hinweis daß das Pankreas mit dem wahren Diabetes mellitus etwas zu tun habe. Im Jahre 1889 machten Minkowski und v. Mering<sup>226</sup> die grund-

Pankreas  
diabetes.

bringen. Die Krönung der Entdeckung von Minkowski und v. Mering be-  
deuteten die im Jahre 1922 von Banting und Best<sup>228</sup> ausgeführten Unter-

nächst die Versuche Minkowskis nachzuprüfen. Die Resultate waren wider-

großes Stück der Drüse außerhalb der Bauchhöhle einpflanzte. Mit diesem

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Das Phlorrhizin kommt in der Wurzelrinde von Kernobstbäumen (Apfel, Birnen, Kirschen, Pflaumen) vor 1 g des Phlorrhizins pro Kilogramm Körpergewicht bei Hunden injiziert erzeugt eine außerordentlich starke Zuckerausscheidung. Die Glucosurie dauert so lange, als Phlorrhizin gegeben wird. Sie klingt nach kurzer Zeit wieder ab. Aus diesem Grunde kann man auch ohne ernstlichen Schaden Phlorrhizin beim Menschen geben. Es reagieren nicht alle Menschen gleichartig auf das Phlorrhizin nervös, und thyreotoxische Individuen scheinen besonders stark anzuspitzen (L. R. Grote). Merkwürdigerweise ist die Zuckerausscheidung beim Diabetischen auf Phlorrhizin unabhängig vom Organismus an Zucker. Es kommt zu vollständigem Glucogenschwund in der Leber und anderen Organen, so daß zur Aufrechterhaltung der Organtätigkeit Zucker aus anderen Quellen neu gebildet werden muß. Über die Größe der Zuckerausscheidung (Glucocögenie) ist viel gestritten worden und besonders der Quotient  $D/N$  als Beweis für die Quelle, aus welcher der neugebildete Zucker entsteht, angeführt worden. Die Angaben über den Quotienten  $D/N$  bei Phlorrhizin sehr eingehenden Untersuchungen von Janney<sup>113</sup>, 3,75 (Lusk<sup>114</sup>) und in neueren letzteren Untersuchungen von Janney<sup>115</sup>, 3,43—3,61. Besonders die lediglich sich aus den Erweißbausteinen ableitet. Man muß allerdings  $C/V$  nach dem Recht geben der den Wert des  $D/N$  für den Beweis der Herkunft der Phlorrhizindiabetes Zucker verbraucht wird, der im Quotienten  $D/N$  nicht in Rechnung steht. Die gefundenen Quotienten sind aber so niedrig, daß sie noch einer reichlichen Verbrennung von Kohlenhydrat Raum geben und nicht be- reichtigen, eine andere Quelle als das Eiweiß für den Nachschub von Zucker bei der Phlorrhizinglucosurie anzunehmen (S. S. 269). Die Zahlen von Pfleger und Junkersdorff<sup>116</sup>, welche einen hohen  $D/N$  (19,7, 14,6) ergaben, gingen von falschen Voraussetzungen bei der Berechnung der Versuche aus.

Die Phlorrhizinglucosurie ist für das Studium des Diabetes mellitus von großer Bedeutung, weil hier bei lange dauerndem Phlorrhizindiabetes ähnliche Störungen des Abbaues gewisser Spaltprodukte des Eiweißes und der Fettsäuren (β-Oxybuttersäure und Acetonkörper) auftreten, wie sie beim richtigen Diabetes beobachtet werden. Diese Störung des Fettsäureabbaues ist, wie später ausführlich diskutiert werden soll, die Folge der Verarmung der Leber an Glucogen.

Wenngleich die schwere Phlorrhizindiabetes ähnliche Störungen leicht mit dem echten Diabetes mellitus haben kann (hohe Zuckerausscheidung, Ketonkörperbildung, Abmagerung) so sind doch beide Störungen in atologischer Beziehung vollständig verschieden. Diese Verschiedenheit zeigt sich in der Zuckerkonzentration des Blutes. Wie eingangs schon erwähnt, sind beim Phlorrhizindiabetes im Gegensatz zum richtigen Diabetes normale und subnormale Blutzuckerwerte die Regel. Diese Feststellung hat bereits den Entdecker v. Mering und auch Minkowski zu der Annahme geführt, daß die glucosurische Wirkung des Phlorrhizins eine Nierenwirkung sei. Die Niere, in eine Nierenarterie und ferner den Uter der beiden Nieren gesondert auf die Nierenarterie des Phlorrhizin injiziert war, schied früher Zucker aus. Das Phlorrhizin wirkt auf irgendeine Weise auf die Nierenzellen ein, daß sie ihre Fähigkeit, den Zucker nicht als einfache Filtration, sondern als Sekretion anzusprechen (Nishi<sup>117</sup>). Da

Bei vollständiger Pankreasexstirpation kommt es beim Hund zur Ketonurie. Die Angaben, daß die Hunde nach Pankreasexstirpation keine so starke Ketonkörperausscheidung haben als man nach der Schwere des Pankreasdiabetes erwarten konnte, erklärte man durch die Annahme, daß die Ketonkörperbildung nach Fett- und Eiweißkost beim Hund nicht so sehr an den Kohlenhydratabbau geknüpft ist wie beim Menschen. Die geringere Ketonurie beim Hund nach Pankreasentfernung dürfte aber viel eher durch den Umstand zu erklären sein, daß beim Pankreasdiabetes im Gegensatz zum menschlichen Diabetes die Fettresorption erheblich gestört ist, dadurch gelangt weniger Fett in den inter-

den Darm ergossen wird, die Ketonurie erheblich größer ist als bei vollständiger Pankreasexstirpation.

Adrenalin bewirkt bei pankreaslosen Tieren eine Ausschwemmung des letzten Restes von Glucogen aus der Leber (M. Doyon<sup>234</sup>, F. P. F. Faltz und Rudinger<sup>235</sup>). An überlebenden Lebern von Kaltblütern fand E. J. Lesser<sup>36</sup> und auch Pollak<sup>237</sup> eine leichtere Diastasierung des Glucogens besonders nach Adrenalinangaben. Die Sekretion des Adrenalins ist bei pankreaslosen Ka-

daß bei Durchströmung zu erzielen ist, während in Lebern pankreasdiabetischer Warmblüter (H. Barrenscheen<sup>238</sup>) ein Glucogenansatz nicht erzeugt werden konnte. Diese Befunde zeigen deutlich, daß zum Studium der Diabetesfragen der Kaltblüter

abbaut, daß sogar die Durchströmung mit Zuckerlösung die Diastasierung von Pankreasleber

scheint der Nachdruck weniger auf der Konkurrenz der beiden Vorgänge zu liegen als bei warmblütigen Tieren.

Substanz kann infolge des mangelnden Leberglycogens und seiner Abbauprodukte nicht vollständig durchgebrannt werden, es entstehen reichlich Ketonkörper. Die Theorie der Ketonkörperbildung wird später noch ausführlich abgehandelt (s. S. 308).

Die Hyperglucämie ist wie oben bereits ausgeführt eines der wichtigsten Symptome des Pankreasdiabetes. Der Überschuß des Zuckers im Blute ruht wahrscheinlich davon her, daß bei mangelndem Pankreasinsulin der Zucker nicht

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Versuch war die Inkretnatur des vom Pankreas erzeugten antidiabetischen Stoffes erwiesen. An Parabiosetieren zeigten später Hédon<sup>129</sup> und Forschbach<sup>130</sup> daß der Diabetes ausblieb wenn nur bei einem Parabiosepaarling das Pankreas vollständig entfernt wurde. Einen sehr interessanten Befund konnte Biedl<sup>131</sup> bringen indem er Chylus und Lymphstrom nach außen leitete und so Zuckerausscheidung hervorrief (durch Chylus und Lymphe werden wahrscheinlich große Mengen von Pankreasinkret abgeführt).

Der Pankreasdiabetes setzt meistens sofort nach der Operation ein und 1.1 nach zweimal 24 Stunden vollständig. Auch bei kohlenhydratfreier Nahrung scheiden die Pankreastiere dauernd Zucker aus und werden ketonurisch d. h. sie scheiden  $\beta$  Oxybuttersäure und Aceton in größeren Mengen aus. Die Hunde gehen an einem komaähnlichen Zustand zugrunde. Laßt man das Eiweiß aus der Nahrung fort so tritt ein enormer Eiweißzerfall bei gleichzeitigiger Glucogenverarmung der Leber ein. Es wird reichlich Zucker aus Eiweiß gebildet. Über den Quotienten D existieren verschiedene Zahlen die ersten Angaben von Minkowski schwanken zwischen 17—28. Die meisten Zahlen sind deshalb nicht zu verwerten weil gleichzeitig Kohlenhydrat zugeführt wurde. Auf den Quotienten selbst ist aus früher angeführten Gründen kein entscheidender Wert zulegen da die Zuckerverwertung auch beim pankreaslosen Tiere nicht vollständig aufhört.

Wird das Pankreas nur teilweise exstirpiert oder einzelne kleine Drüsenstücke (Greffé sous cutanée) unter die Haut eingenäht so entwickelt sich ein leichter Diabetes. Diese Form des leichten Pankreasdiabetes wurde von Sandmeyer<sup>132</sup> (sog. Sandmeyerdiabetes) und später von F. M. Allen<sup>133</sup> studiert. Bei verschiedenen Tierarten gestaltet sich die Pankreasexstirpation verschieden das wichtige Inkretorgan die Langerhansschen Inseln in ihrer Anordnung bei den einzelnen Tierarten beträchtlich differieren. So sehen wir bei Fischen Inselorgane und eigentliches Pankreasdrüsengewebe getrennt. Bei Kanarienvögeln läßt sich wegen der merkwürdigen Topographie des Pankreas bei diesen Tieren kein Diabetes erzeugen. Unterbindet man den Pankreasabfuhrungsangang so atrophiert das Drüsengewebe und die Langerhansschen Inseln bleiben zurück. Aus derartigen Drüsen bei denen der Ausführungsgang unterbunden war haben Banting und Best zuerst das wirksame Hormon isoliert.

Durch die Pankreasexstirpation ist dauernd der Zuckergehalt des Blutes erhöht. Die Höhe des Blutzuckers bei Pankreasdiabetes ist abhängig von der Ernährung. Auch Eiweißgabe führt zur Steigerung des Blutzuckers. Die Glucogenablagerung in der Leber geht nach Pankreasexstirpation stark zurück und vermindert bei ganzzahliger Fastirpation der Drüse. Merkwürdigerweise findet man nach Lavulosegabe (Minkowski) im Vergleich zu Traubenzucker auch nach Pankreasexstirpation noch eine relativ größere Fähigkeit der Leberglycogenbildung. Es mag dies an der chemischen Konstitution der Lavulose die leichter Glucogen bildet gelegen sein. Gleichzeitig mit dem Schwinden der Leberglycogens setzt eine Verfettung der Leber ein. Die Verfettung hat ihre Ursache in der Zuwanderung von Fett aus den peripheren Fettdepots. Nach Wertheimer<sup>134</sup> kann die Fettzuwanderung durch einen Schnitt im Rückenmark zwischen erstem und siebentem Brustwirbel blockiert werden. Der Befund von Wertheimer daß Fettlebern nach Insulin ihr Fett verlieren darf nicht als Beweis für die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat angesehen werden da sich lediglich durch Insulin neues Glucogen an Stelle des Fettes setzt. Über das Material aus dem das neugebildete Glucogen entstanden ist kann aus diesen Versuchen keine bindende Schluß gezogen werden. Die chylose Beschaffenheit des Blutes bei Pankreasdiabetes ist im Sinne einer Fettwanderung zur Leber aufzufassen.

und ihre therapeutische Verwertbarkeit zu prüfen. Diesem Forscher ist es nicht gelungen, eine therapeutische Wirkung zu sehen.

Forschbachs Versuchen wurde vollständige Zuckerfreiheit und starke anti-

groß gewesen sein, da unmittelbar nach diesen Versuchen weitere Prüfungen des Zulzerschen Extraktes am Menschen unterblieben. Zulzer selbst hat noch weitere Reinigungsversuche gemacht und gelangte zu Extrakten, die zu Krampf anfallen führten, welche irrtümlicherweise ebenfalls als toxische Symptome gedeutet wurden. Es fehlt eben bei den Zulzerschen Untersuchungen das Wesentliche, die systematische Auswertung auf den Blutzucker. Die Versuche, ein Pankreashormon darzustellen, wurden später in Amerika von Murlin<sup>245</sup> aufgenommen. Auch dieser Forscher gelangte zu Extrakten, die auf die Glucosurie wirksam waren. Murlin ging jedoch verschiedene Irrwege so daß er nicht zur vollen Auswertung seiner Versuchsergebnisse kam. Erst der systematischen Arbeit von Banting und Best<sup>246</sup> ist es geglückt, aus dem Pankreas ein für die Therapie brauchbares Hormonextrakt herzustellen. Was die Versuche von Banting und Best von allen vorhergehenden heraushebt, sind zwei Voraussetzungen, von denen diese beiden Forscher ausgingen.

Darstellung des  
Insulins

1 Banting und Best gingen von der Überlegung aus, daß das Trypsin das Pankreashormon zerstört und deshalb bei der Darstellung möglichst frühzeitig ausgeschaltet werden müsse.

2 Die methodische Anordnung den Extrakt an dem Blutzuckergehalt der Versuchstiere als Test für die Wirksamkeit des Extraktes zu benutzen. Es wurde hier zu weit führen die verschiedenen Versuche zu erörtern, welche Banting und Best ausführten, um Eiweiß und Trypsin aus den Extrakten auszuschalten. Nachdem zuerst Banting salzsäurehaltigen Alkohol zur Extraktion verwandte, benutzte Collip<sup>247</sup> später nur mehr Alkohol in verschiedenen Konzentrationen, für die Großdarstellung nahm man<sup>247</sup> 95proz. Aceton, das leicht mit Essigsäure auf 0.1% angesäuert war. Die verschiedenen wiederholt fraktionierten Extrakte wurden im Vakuum oder warmem Luftstrom eingengt, bis nach wiederholter Aufnahme in Alkohol eine praktisch eiweiß- und trypsinfreie Flüssigkeit resultierte, deren Hormongehalt durch die Wirkung auf den

Insulinerfolg

In neuester Zeit glaubte Abel<sup>248</sup>, das Hormon kristallisiert zu haben. Eine Bestätigung konnte bisher von den Nachprüfern (Freudenberg<sup>249</sup>) nicht erbracht werden. Über die chemischen Eigenschaften des Hormons ist man noch vollständig im unklaren. Es scheint nur so viel festzustehen, daß das Hormon wahrscheinlich Peptidnatur hat, da es durch proteolytische Fermente, wie Trypsin, Papain und Erepsin, zerstört wird. Über die Bausteine dieses hypothetischen

Chemische  
Eigenschaft  
des Insulin



## Der Kohlenhydratstoffwechsel

als Leberglycogen zurückgehalten wird. Ist stirpt man nun einem pankreaslosen Tiere auch die Leber wie dies neuerdings Mann und Magath<sup>120</sup> getan haben, so sinkt der Blutzucker ebenso wie wenn man die Leber allein extirpiert. Aus dieser Tatsache sind die verschiedensten Schlüsse gezogen worden. Man konnte glauben daß bei fehlendem Pankreas sinkt trotz Leberausschaltung sich Zucker im Blute anhäufen müsse. Dieser Schluß ist aber durchaus nicht zwingend. Es ist noch durchaus unbewiesen daß die Zuckerverbrennung in anderen Organen besonders im Muskel vom Pankreas sinkt abhängig ist und daß der Zuckerverbrauch in anderen Organen im Gegensatz zur Leber zwangsläufig die Glycogenstufe durchlaufen muß. Es ist möglich daß der Zuckerverbrauch in der Muskulatur zwar über das Glycogen sich vollziehen aber auch durch Veresterung des Zuckers mit Phosphorsäure (Lactacidogen) bewerkstelligt werden kann. Der Zuckerabbau in der Muskulatur dürfte also auch nach Pankreasextirpation weitergehen. Entfernt man aus dem Organismus auch die Leber das Organ dem Zuckerneubildung und der Zuckerspeicherung so wird bei fortbleibender Zuckerverbrennung ein Mangel an Zucker eine Hypoglycämie in Frische treten müssen. Gegen diese Auffassung wurden auch die Versuche von Burn und Dale<sup>121</sup> keinen Beweis bilden da diese Autoren nur zeigten daß die Zuckerverbrennung in der Peripherie unter Insulin erhöht ist was unserer Auffassung nur anzeigt daß auch in der Peripherie Insulin eine Glycogenbildung verursacht. Daß aber dessen ungeachtet der Zuckerabbau in der Muskulatur im Gegensatz zur Leber nicht nur über die Vorstufe des Glycogens sondern auch über die Zuckerphosphorsäureester gehen kann.

Über die Ursache des Pankreasdiabetes machten die Entdecker v. Mering und Winkowski bereits die Annahme daß das Pankreas eine Substanz ins Blut abgibt deren Gegenwart für den Zuckerverbrauch unerlässlich ist. O r Noordenmann<sup>122</sup> schloß sich der Auffassung der französischen Autoren (Chauveau und Karlowski<sup>123</sup>) an die der ursprünglichen Annahme von v. Mering und Winkowski eine Deutung gaben welche die Entdecker des Pankreasdiabetes namentlich gebilligt haben. C v Noorden glaubt daß das Pankreas ein Dampfer der (Glucogenmobilisierung entgegengerichte und gewissermaßen ein Dampfer der Adrenalinwirkung der Theorie des Diabetes und der Insulinwirkung hat. Bei der Begründung der Theorie des Diabetes und der Insulinwirkung wird das Für und Wider der Noordenmanns Ansicht ausführlich zu besprechen sein. Hier sei nur so viel gesagt daß Nebenniereninkret und Pankreasinkret kein Antagonismus sind. Das Nebenniereninkret hat mit der diastatischen der zuckermobilisierenden Wirkung der Leberzelle zu tun während das Pankreasinkret kein Antagonist der Leberdiastase ist sondern ein Hormon das den Aufbau des Leberglycogens also einen synthetischen Vorgang auslöst. Zweifellos wird beim Fehlen der synthetischen Vorgänge und des ihn auslösenden Hormones das Adrenalin eine stärkere Auswirkung auf den diastatisierenden Vorgang haben weil es der Mobilisation entgegengesetzte Wirkung auslöst. So widerstreitend die Theorien über den Pankreasdiabetes auch sein mögen stehen daß nach vollständiger Ausschaltung von v. Mering und Winkowski diese Substanz aus dem Pankreas herzustellen

Die Entdeckung des Pankreasdiabetes und die von den Entdeckern v. Mering und Winkowski gegebene Erklärung daß vom Pankreas ein Stoff ins Blut abgegeben werde der für die Zuckerverbrennung unerlässlich sei veranlaßte bereits Winkowski diese Substanz aus dem Pankreas herzustellen

und ihre therapeutische Verwertbarkeit zu prüfen. Diesem Forscher ist es nicht gelungen, Extrakte herzustellen, von denen irgendeine Heilwirkung zu sehen war. Seit der Entdeckung des Pankreasdiabetes haben die Versuche, aus dieser Drüse die wirksame Substanz herauszuholen, nicht mehr geruht. Nahe am Erfolg waren Blumenthal<sup>242</sup> und Zulzer<sup>243</sup>. Zulzer erzielte bereits mit Pankreasextrakten bei diabetischen Patienten Verminderung von Glucosurie und Ketonurie. Merkwürdig mutet es an, wenn man die Arbeit von Forschbach<sup>244</sup> aus der Minkowskischen Klinik liest, der mit Zulzerschen Pankreasextrakten gearbeitet hat. In Forschbachs Versuchen wurde vollständige Zuckerfreiheit und starke anti-

und nicht dem Hormongehalt zuschrieb. Jedenfalls müssen die Erscheinungen des Fiebers und der Anaphylaxie in den Forschbachschen Versuchen sehr groß gewesen sein, da unmittelbar nach diesen Versuchen weitere Prüfungen des Zulzerschen Extraktes am Menschen unterblieben. Zulzer selbst hat noch weitere Reinigungsversuche gemacht und gelangte zu Extrakten, die zu Krampfanfällen führten, welche irrtümlicherweise ebenfalls als toxische Symptome gedeutet wurden. Es fehlt eben bei den Zulzerschen Untersuchungen das Wesentliche, die systematische Auswertung auf den Blutzucker. Die Versuche, ein Pankreashormon darzustellen, wurden später in Amerika von Murlin<sup>245</sup> aufgenommen. Auch dieser Forscher gelangte zu Extrakten, die auf die Glucosurie wirksam waren. Murlin ging jedoch verschiedene Irrwege, so daß er nicht zur vollen Auswertung seiner Versuchsergebnisse kam. Erst der systematischen Arbeit von Banting und Best<sup>246</sup> ist es gelungen, aus dem Pankreas ein für die Therapie brauchbares Hormonextrakt herzustellen. Was die Versuche von Banting und Best von allen vorhergehenden heraushebt, sind zwei Voraussetzungen, von denen diese beiden Forscher ausgingen:

Darstellung d.  
Insulins

1. Banting und Best gingen von der Überlegung aus, daß das Trypsin das Pankreashormon zerstört und deshalb bei der Darstellung möglichst frühzeitig ausgeschaltet werden müsse.

2. Die methodische Anordnung, den Extrakt an dem Blutzuckergehalt der Versuchstiere als Test für die Wirksamkeit des Extraktes zu benutzen. Es wurde hier zu weit führen, die verschiedenen Versuche zu erörtern, welche Banting und Best ausführten, um Eiweiß und Trypsin aus den Extrakten auszuschalten. Nachdem zuerst Banting salzsaurehaltigen Alkohol für die Extraktion verwandte, benutzte Collip<sup>246</sup> später nur mehr Alkohol in verschiedenen Konzentrationen.

Blutzucker ausgewertet wurde

Als Insulineinheit wird ein Drittel der Menge definiert, die den Blutzucker eines Normalkaninchens von 2 kg Gewicht, welches 24 Stunden kein Futter erhalten hatte, innerhalb von 2 Stunden auf 100 mg/l senkt.

Insulineinheit

Oben liehe  
Eigenschaften  
des Insulins

ständig im unklaren. Es scheint nur so viel festzustehen, daß das Hormon wahrscheinlich Peptidnatur hat, da es durch proteolytische Fermente, wie Trypsin, Papain und Fepsin, zerstört wird. Über die Bausteine dieses hypothetischen

Peptids ist man noch ganz im unklaren. Man vermutet nur wegen des S Gehaltes der Pankreasextrakte, daß ein Paarling Schwefel enthält. Es liegt eine Beziehung zu einem Abkömmling des Cystins anzunehmen, bisher im Organismus nur diesen schwefelhaltigen Eiweißbaustein kennend.

Macleod<sup>111</sup> und seine Schüler haben die Wirkung des Insulins bei pan genden Tieren in besonders eingehender Weise studiert. Sie gingen dabei mit Insulin wieder aufgefüttert, damit die Insulinwirkung an relativ in gi Allgemeinenzustande befindlichen Tieren studiert werden konnte. Bei den in folgenden Kurve von Macleod wiedergegebenen Resultaten wurde dem Versuchstier 6 Wochen vor dem Versuche das Pankreas herausgenommen und fort laufend mit Insulin die Erscheinungen des Diabetes zurückgedrängt, so daß das Tier Fett ansetzte 3 Tage vor dem Versuche wurde das Insulin abgesetzt, so daß das

daß sich die Erscheinungen des Pan kreasdiabetes vollausbildeten. Morgens wurden 20 Einheiten Insulin gegeben und nach 50, 70 und 100 Minuten das Blut auf Zucker,  $\beta$  Oxybuttersäure und Phosphate untersucht. Auf dieser Kurve ist ersichtlich, daß der Abfall des Blutzuckers den Abfall der Blutphos

Wirkung des In sulins auf den Blutzucker und den Gehalt des Blutes an Ac- tonkörpern

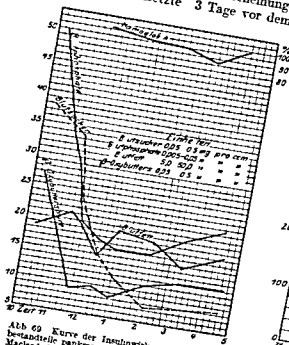


Abb 69. Kurve der Insulinwirkung auf die Blutbestandteile pankreasexstirpierter Hunde (Chaikoff und Markowitz und Simpson. Amer. Journ. of physiol. 1922.)

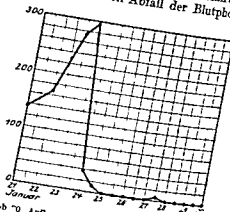


Abb 70. Aufzeichnung der Ketonurie nach Verabreichung von Extrakt (Bailey, Best, Collip, Campbell und Fletcher. Can. med. Ass. Journ. Bd. 22, S. 111, 1922.)

phate und der  $\beta$  Oxybuttersäure überdauert. Die Schwankungen im Blutfett gehalt sind nicht besonders eindeutig. Der Auffassung, daß bei fetten Tieren der Hungerblutzucker eine Beziehung der Zuckerbildung aus Fett anzeigen würde, kann man nicht ohne weiteres beipflichten. Aus dieser Kurve geht ein deutig hervor, daß das Insulin gleichmäßig auf den Blutzucker und den Keton körpergehalt einwirkt, d. h. daß mit Schwanden des Blutzuckers, was einer Verwertung der Glucose gleichzusetzen ist, die Ketonkörper verschwinden. Gerade dieser Parallelismus von Zurückgehen von Ketonkörpern in Relation zum Blutzucker ist eine Stütze der Auffassung, daß durch das Insulin der Zucker für den pankreasdiabetischen Organismus wieder verwertbar wird. Vorläufig mag dahingestellt bleiben, auf welchem Wege der Zucker durch Insulin wieder verwertbar gemacht wird. Gleichzeitig mit dem Zurückgehen der Ketonkörper im Blut sinkt auch die Ketonkörperausscheidung im Urin ab. Folgende Tabelle

Tabelle (nach Macleod)

Zucker und Ketonkörperausscheidung bei pankreaslosen Hunden

| Datum    | Insulin | Gesamte<br>Urin-<br>ausschei-<br>dung<br>cm | Gesamte<br>Trauben-<br>zucker-<br>ausschei-<br>dung<br>g | Gesamte<br>Keton-<br>körperaus-<br>schei-<br>dung<br>mg | Bemerkungen   |
|----------|---------|---|--|---|---------------|
| 6 Januar | kein    | 1000  | 99.7   | 100   | —             |
| 7        | vorm    | 375   | 93.4   | 187   | Blut Z 0.350% |
| 7        | nachm   | ja  | —  | —   | Blut Z 0.085% |
| 8        | kein    | 495   | 4.9  | nichts  | —             |
| 9        |         | 395   | 9.9  | —   | —             |
| 10       |         | 370   | 9.60   | —   | —             |
| 11       |         | 275   | 25.2   | 34  | —             |
| 12       |         | 395   | 93.4   | 55  | —             |
| 13       | vorm    | 750   | 18.0   | 114   | —             |
| 13       | nachm   | ja  | —  | —   | —             |
| 14       |         | 600   | 8.0  | nichts  | —             |

vorhanden ist. Durch die Insulingabe ist scheinbar so viel Leberglycogen gebildet worden, daß auch nach Entziehung des Insulins genügend Leberglycogen vorhanden ist, um für das Abbrennen der ketogenen Substanzen vorzuhalten. Mit weicherer Toleranz d. h. mit weichendem Leberglycogenvorrat und Leber

Die von Minkowski gemachte Beobachtung, daß pankreaslose Hunde nur Spuren von Leberglycogen enthalten, ist eine der grundlegendsten Beobachtungen über die Wirkung auf das Leberglycogen durch Trauben- und Gegenteilsbelastung.

Gabe von Insulin und Traubenzucker bei pankreaslosen Hunden. Die folgenden

Tabelle (nach Macleod)

| Datum           | Tage nach Pankreas-<br>extirpation | Insulin-<br>Zuckergabe | Leberglycogen |
|-----------------|------------------------------------|------------------------|---------------|
| 24 Februar 1900 | 7                                  | 5                      | 12.5%         |
| 14 Januar 1900  | 4                                  | weniger als 1          | 2.0           |
| 28 April 1900   | 3                                  | 2                      | 11.40         |
| 2 Mai 1902      | 6                                  | 1                      | 4.80          |

deutlich die Wirkung des Insulins bei gleichzeitiger Zuckergabe auf das Leberglycogen. Für die Theorie der Insulinwirkung, die später noch ausführlich besprochen werden soll, ist die Bildung von Leberglycogen von prinzipieller Bedeutung.

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Vorgänge abgeben. Bemerkenswert ist, daß die Leberglycogenbildung beim pankreaslosen Tiere (Hund und Katze Cor<sup>220</sup>) sich auch vollzieht ohne daß gleichzeitig größere Zuckermengen gerichtet wurden. Es kann also der im diabetischen Organismus angehäufte Zucker oder aus Eiweiß neugebildeter Zucker wichtig ist die Beobachtung, daß bei pankreaslosen Hunden nach Insulingabe der Glucosegehalt der Gewebe zuvorderst der Muskulatur und des Herzes durch Macleod<sup>214</sup> der Glucosegehalt des Herzens pankreasloser Tiere eher größer als kleiner sein als der von normalen Tieren. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Veränderungen des Glucosegehaltes der verschiedenen Gewebe nach Insulingaben mit größter Vorsicht zu bewerten.

So eindeutig die Angaben der verschiedenen Autoren über die Anreicherung der Leber mit Glucose oder über die Bildung von Glucose nach Insulingabe mit Insulin auf die Bildung von Leberglycogen nach Insulin darreichung beim pankreaslosen Tier sind, so widersprechend sind die Versuche mit Insulin auf die Bildung von Leberglycogen bei normalen Tieren. McCort<sup>221</sup> glauben, daß Leberglycogen wohl im Überschuß gebildet aber durch den gleichzeitig durch Insulin hervorgerufenen Glucosehunger der Gewebe wieder mobilisiert wird. Dudley und Marrian<sup>222</sup> erzeugten bei gut gemährten Tieren durch Insulin Krämpfe und heißen die hypoglycämischen Symptome möglichst wohl bestehen. Merkwürdigerweise soll sich bei diesen Tieren wohl ein Mangel an Muskelglucose aber reichlich Leberglycogen gefunden haben. Lesser<sup>223</sup> und seine Mitarbeiter untersuchten ebenfalls die Insulinwirkung bei gesunden Tieren. Sie fanden, wie die übrigen Untersucher, daß der Zucker unter Insulin sehr rasch aus der Blutbahn verschwindet und daß die Bildung von neuem Leberglycogen bei gesunden Tieren unter Insulin keine dauernde ist. Jedenfalls geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß man im Gegensatz zum pankreaslosen Tier beim gesunden Tier die durch Insulin erzeugte Hypoglycämie nicht allein auf einen synthetischen Vorgang der Leberglycogenbildung zurückführen kann, sondern daß erhebliche Mengen von Zucker aus dem Blut dadurch verschwinden, daß sie an die Gewebe herangebracht werden. Die Form in welcher der Zucker unter Insulinwirkung den Geweben zugeführt wird, ob als Glucose oder in Form einer sonstigen Zwischenstufe, ist vollständig ungeklärt.

Die Untersuchungen, die den Zweck hatten, die Einwirkung des Insulins auf den postmortalen Glucosegehalt zu untersuchen, kamen eindeutig zu negativen Resultaten (Macleod<sup>214</sup>, Collazo<sup>224</sup>).

Die Einwirkung des Insulins auf hyperglycämische Zustände nichtpankreatogener Natur (Figure Adrenalia Asphyxia) wurden von Noble und O'Brien<sup>225</sup> studiert. Eindeutig brachte Insulin bei allen diesen Formen der Hyperglycämie den Blutzucker unter Aufrechterhaltung des Glucosebestandes der Leber zum Absinken.

Noble und Macleod<sup>227</sup> und Issekutz<sup>228</sup> untersuchten das Glucosebildungsvermögen der Leber mittelst Durchstromungsversuche des Organes unter Insulinzusatz. Am überlebenden Organ wurde im Gegensatz zu den lebenden Tieren unter Insulin keine Einwirkung beobachtet. Um so überraschender waren die Ergebnisse, daß im Leberbrei normaler und arbeitender Tiere kein Glucosezusatz erforderlich war, um die Glucosebildung zu steigern. Unterschiede hinsichtlich des Glucoseaufbaues einer Leberbreiaufschwemmung eines mit Insulin behandelten Hungertieres Sauerstoff geleitet, so fand sich nach der Bebrütung weniger Zucker als vorher.

und die entstandene Milchsäuremenge war nicht groß genug um die verschwundene Zuckermenge zu decken. Im Leberbrei normaler Tiere ohne Insulin soll bei Abwesenheit von Sauerstoff ein Zuckeranstieg bei Anwesenheit von Sauerstoff ein Zuckerrückfall festzustellen sein. Diese Autoren glauben auf Grund der Beschleunigung der oxybiotischen Gärung im Laboratorium Macleods

bei pankreaslosen Tieren besteht. Normale Tiere zeigen nach Insulin trotz Sinkens des Leberglucogens bei pankreaslosen Tieren nach Insulin auf ein Vielfaches

Versuche den Betrag des Traubenzuckers der durch Insulin zur Verwertung gebracht werden kann (das Glucoseäquivalent des Insulins) durch Versuche an pankreaslosen Tieren zu berechnen sind von verschiedenen Autoren gemacht worden (Frank M. Allen<sup>160</sup>). Obgleich das Äquivalent bei manchen Tieren scheinbar konstant ist zeigt sich doch daß es bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr bei kleinen Insulingaben höher ist als bei großen. Das Kohlenhydratäquivalent wird sicher auch schwanken je nachdem vorher Insulin verabreicht wurde oder nicht. Es wird weiterhin verschieden sein je nach dem jeweiligen Funktionszustand der vorhandenen Pankreasreste. Der Vorschlag das Insulin nach Glucoseäquivalenten zu testieren erscheint aus diesen unklaren

Glucoseäquivalent des Insulins

Beim Pankreasdiabetes findet sich wie beim schweren menschlichen Diabetes eine starke chylöse Beschaffenheit des Blutserums die auf einen starken Fettgehalt des Blutserums zurückzuführen ist. Parallel gehend mit dem Schwund der Wirkung auf den Fettstoffwechsel

von Zucker bei pankreaslosen Tieren im wesentlichen keine Änderung manchmal einen leichten Abfall. Zuckerzufuhr und Insulin erzeugen beim pankreaslosen Tier ein einleitiges Ansteigen des R Q unter gleichzeitiger Vermehrung des Leberglucogens. Einige Beobachter (Davies, Lambie, Lyon, Meakins und Robson<sup>161</sup>) stellten fest daß der R Q auch nach Insulininjektionen abfallen kann. Diese Autoren erklären diese Befunde dadurch daß das Alkali welches durch das Verschwinden der Ketonkörper durch Insulin frei wird reichlich Kohlensäure bindet. Auf diese Weise wird die relative Menge der Kohlensäure in der Expirationsluft herabgesetzt und ein unrichtiger R Q vorgetauscht.

# Der Kohlenhydratstoffwechsel

wieder ein Beweis wie unzuverlässig der R Q zur Beurteilung intermediärer Stoffwechselvorgänge ist

Normale Tiere zeigen in ihrem respiratorischen Stoffwechsel nach Insulin darreichung keine einheitlichen Erscheinungen. Dickson und Pemberton fanden, daß der R Q unmittelbar nach Insulin beim normalen Tier ansteigt, daß aber dieses Ansteigen parallel geht mit der mit der Hypoglycämie verbundenen Unruhe und Überventilation. Aus den Versuchen von G S Eadie und Macleod geht hervor, daß der respiratorische Stoffwechsel beim gesunden Hund zunächst in dem Maße angeregt wird, als der Blutzucker fällt. Die Stoffwechselsteigerung ist von einer heftigen Reizung des Atemzentrums und der Herzfrequenz begleitet. Diese Erscheinungen setzen vor den Muskelkrämpfen ein und werden durch Muskelkrämpfe noch ausgesprochen. Der merkwürdigste Befund dieser Autoren ist darin zu erblicken, daß Zuckerinjektionen im ersten Stadium der Insulinwirkung beim gesunden Tiere unter Aufrechterhaltung des normalen Spiegels des Blutzuckers keine Änderungen des respiratorischen Stoffwechsels entstehen lassen. Ein Zusammenhang der Höhe des Blutzuckerspiegels mit der Regelmäßigkeit des respiratorischen Vorganges wird von amerikanischen Autoren diskutiert zu Seiten (Dudley Laidlaw, Trevan und Boock<sup>233</sup>) bestätigt wurden.

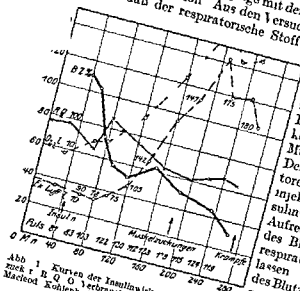


Abb. 1. Kurven der Insulinwirkung auf den Blutzucker, R. Q. und P. Q. (Aus Macleod: Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin 1927)

Die verschiedensten Beobachter sahen, daß unter Insulin beim Normalen und Diabeteskranken der Sauerstoffverbrauch vermehrt ist, die Kohlensäureausscheidung ansteigt und somit der R Q sich erhöht. Da dieser Anstieg im R Q im Frühstadium des Blutzuckerabfalls in Erscheinung tritt, wurde die Vermehrung des Kohlenhydratanteils bei den Gesamtverbrennungen als relativ ohne daß dabei der gesamte respiratorische Stoffwechsel beeinflusst zu werden brauchte. Bei curarisierten Kaninchen fand Krogh<sup>234</sup> ebenfalls einen Anstieg des R Q bei gleichbleibender Sauerstoffzehrung. Krogh glaubt auch, daß die Faktorität um der Insulinwirkung sei eine qualitative Änderung, wobei bei gleichbleibender Höhe der Gesamtverbrennung der Anteil Kohlenhydrat, welcher verbrannt wird, größer ist. Einen sehr wichtigen Beitrag für die Beeinflussung des respiratorischen Stoffwechsels durch Insula lieferten Burn und Dale<sup>235</sup> durch ihre Versuche an dekapierten und eviszerierten Katzen. Infundiert sie ihrem Präparate Zucker ohne Insulin, so stieg der Sauerstoffverbrauch groß bei hohem Blutzucker und der Sauerstoffverbrauch sank, wenn der Blutzucker sank. Wurden Zucker und Insulin injiziert, so stieg der Sauerstoffverbrauch während der Blutzucker sank. Der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs tritt unmittelbar nach der Insulininjektion auf. Wenngleich die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs sofort und gleichzeitig mit dem Blutzuckerabfall eintrat, so reicht doch nach ihrer Berechnung die Gesamtmenge des Zuckers, der aus der Durchstromung flussfähig verschwindet, verbrannt worden ist. Der R Q bei diesen Tieren

suchen war immer ca 1. Die Versuche zeigen ferner, daß die Fähigkeit, Zucker in den Muskeln zu verbrennen, diesen Tieren auch ohne Pankreas und Leber

Hauptmenge dieses Zuckers in diesen Versuchen geworden ist, da, wie erwähnt, die Sauerstoffzehrung nicht ausreicht, um eine vollständige Verbrennung anzunehmen. Diese Versuchsergebnisse von Burn und Dale sind durch neuere Untersuchungen von Best, Hoet und Marks<sup>241</sup> überholt, die ebenfalls an dem Daleschen Katzenpräparat zeigen konnten, daß die unter der Wirkung großer Insulindosen mehr verschwindende Glucose entweder oxydiert oder als Glucogen abgelagert wird. Jedenfalls konnten diese Autoren keinen Anhaltspunkt in ihren

Bornstein und Holm<sup>242</sup>) Fast alle Untersucher finden übereinstimmend ein Ansteigen des R Q und eine vermehrte Sauerstoffzehrung und schließlich auf eine Vermehrung der Kohlenhydratverbrennung nach Insulin. Es sei hier noch einmal betont, daß man bei Bewertung des respiratorischen Stoffwechsels auf Vorgänge des intermediären Stoffwechsels nicht vorsichtig genug sein kann. Veränderungen des R Q nach oben können nicht eindeutig als Steigerung, ein Heruntergehen nicht als Verminderung der Kohlenhydratverbrennung angesehen werden.

Das Sinken des Blutzuckers auf niedere Werte ist schon vor der Insulinära beobachtet worden. Bock und Hoffmann<sup>243</sup> waren die ersten (1874), die nach Leberausschaltung aus der Zirkulation einen Abfall des Blutzuckers eintreten sahen. Diese Beobachtung blieb lange ungenützt. Pavy und Siau<sup>244</sup> entdeckten

Hypoglykämie  
und Insulin

so schnell zum Leben kamen, wie es, das schnell die Tiere trotz normalem oder erhöhtem Blutzucker unter Erscheinungen der Entkräftung starben. Enderlein, Thannhäuser und Jenke<sup>245</sup> konnten die Versuche von Mann und Magath in weitgehendem Maße bestätigen.

Bei der neuerdings von Mann und Magath<sup>246</sup> ausgearbeiteten Methode der Leberexstirpation kann die Leber nach Ausbildung eines Kollateralkreislaufs zwischen V. Cava und Thorakalvenen ohne Störung des Kreislaufs entfernt werden, so daß die Tiere sich erholen und einige Stunden normal bleiben. Nach diesem Erfolg kommt es zu nachfolgenden Versuchen.  
mehr ver  
weiter un  
Reflexen



Reflexe in gesteigerter Form zurück und bleiben lebhaft. Als bald kommt es zu charakteristischen Muskelzuckungen, die in allgemeine tonisch klonische Krämpfe übergehen. Nach dem Ausbruch dieser Symptome leben die Tiere meist nur noch 2 Stunden. Der Blutzucker sinkt bis auf Werte von 0,04–0,03% ab, bei denen der Tod eintritt. Der kausale Zusammenhang dieser Symptome mit der Hypoglycämie geht aus der eindeutigen Wirkung von Traubenzuckerinjektionen hervor, die in jedem Stadium zur vollständigen Erholung führt. Diese Wirkung kann oft wiederholt werden. Nach 12–14 Stunden treten andere Symptome auf, die nicht durch Traubenzucker rückgängig gemacht werden können und unter denen das Tier trotz normalem oder übernormalem Blutzucker stirbt.

Für die Klinik hat die Hypoglycämie durch die Einführung des Insulins als souveränes Mittel für die Diabetesbehandlung große Bedeutung erlangt. Die Frage, wodurch kann eine erhebliche Senkung des Blutzuckerspiegels erfolgen und wie ist der Mechanismus des Insulins auf die Senkung des Blutzuckerspiegels, hängt eng mit der Frage der Gesamtinsulinwirkung zusammen. Die nachstehende Erklärung für die Hypoglycämie nach Insulin ist die Annahme, daß der Zucker durch das Insulin in eine leicht oxydierbare Form übergeführt und verbrannt wird. Die in dem vorhergehenden Kapitel besprochene Erhöhung des R. Q. nach Insulin wurde in diesem Sinne gewertet. Es wurde aber bereits darauf hingewiesen, wie vieldeutig der R. Q. ist und man über eine gewisse Wahrscheinlichkeit hinaus nicht zu einer kausal zwingenden Schlußfolgerung lediglich auf Grund des R. Q., in dieser Frage kommen kann. Auch die Versuche von Burn und Dale<sup>241</sup> zeigen, daß nicht aller Zucker, der aus dem Blute verschwindet tatsächlich verbrannt wird, da der Sauerstoffverbrauch trotz erhöhtem R. Q. nicht entsprechend angestiegen ist.

Nachdem man gesehen hat, daß das Insulin beim pankreaslosen Tier zu einer starken Anhäufung des Leberglycogens führt, hat man angenommen, daß die Glucose infolge der stark angeregten Synthese zu Glycogen aus der Blutbahn herausgenommen und in der Leber zurückgehalten wird. Daß die Leber nicht das alleinige Organ ist, welches den Zucker aufnimmt, zeigen ebenfalls die wichtigen Versuche von Burn und Dale<sup>241</sup>, welche auch im Herz, Lungen, Muskel Präparat von dezerebrierten Tieren den Zucker aus dem Blut verschwinden sahen. Wahrscheinlich sind alle beiden Möglichkeiten für die Entstehung der Insulinhypoglycämie gegeben, vermehrter Kohlenhydratumsatz und vermehrte Bildung von Glycogen in der Leber und in anderen Organen sowie von Kohlenhydrat Phosphorsaure Estern in der Muskulatur. Nur in gewissem Sinne ist ein Antagonismus zwischen der Leber und der Muskulatur gegeben, da durch das Adrenalin die Diastasierung vorruft und durch Insulin der ausgelöst wird der Hypoglycämie

kein neuer Nachschub geleistet werden. Man sieht auch gerade aus den Versuchen von Mann und Magath<sup>240</sup>, daß die Hypoglycämie nach Leberausschaltung eine Zeitlang durch Zuckerinjektionen behoben werden kann, daß aber allmählich die Leber wieder in den Kreislauf der Kohlenhydratfunktionen nicht ausgebr. reich gemacht werden kann. Mann und Magath<sup>240</sup>

hinsichtlich des Auftretens von hypoglycämischen Symptomen beim leber- und pankreaslosen Tiere. Bei diesen Tieren ist durch Zuckerinjektionen im Gegensatz

zum leberlosen Tiere sehr bald ein Ansteigen des Blutzuckers zu beobachten, trotzdem treten bei hohem Blutzuckergehalt hypoglycämische Symptome auf. Solche Tiere verhalten sich einerseits wie diabetische Tiere (Ansteigen des Blutzuckers auf Zuckerzufuhr), andererseits wie leberlose Tiere (frühzeitige hypoglycämische Symptome). Es scheint, als ob die pankreas- und leberlosen Tiere den injizierten Zucker in der Peripherie weniger verwerten können als ein Tier, dem nur die Leber entfernt ist. Es konkurrieren hier zwei Erscheinungen, der diabetische Komplex und der Symptomenkomplex, der nach Entleberung auftritt. Wenn solche Tiere trotz bestehender Hyperglycämie hypoglycämische

Symptomen trotz Gegenwart von Zucker äußert. Warum nach Pankreasexstirpation allein trotz bestehender Hyperglycämie der Zucker in der Peripherie besser verwertet wird, als nach gleichzeitiger Pankreas- und Leberexstirpation, konnte darin seinen Grund haben, daß die Leber selbst umstande ist, bei nur geringen Pankreasresten etwas Glucogen zu bilden und dadurch den verwertbaren Zucker in die Peripherie nachzuschieben. Zweifellos besteht zwischen der Gesamtheit der hypoglycämischen Erscheinungen und der Höhe des Blutzuckerspiegels bei funktionierendem Pankreas ein kausaler Zusammenhang, da Zuckermfusion unter dieser Voraussetzung alle hypoglycämischen Zeichen aufhebt und zur vollständigen Gesundheit führt. Es wäre aber unrichtig, das verminderte Angebot an Zucker für die hypoglycämischen Krämpfe allein verantwortlich zu machen. Es dürfte vielmehr der Mangel an Zucker zu schweren Störungen des Zellstoffwechsels führen, die krampferregende pathologische Intermediärprodukte entstehen lassen. Ebenso wichtig wie die Tatsache, daß überhaupt Zucker vorhanden ist, muß die Möglichkeit eingeschätzt werden, diesen Zucker in eine verwertbare Form umzuwandeln. Hier offenbart sich der enge Zusammenhang zwischen Pankreas und Leber, indem das Pankreas die Umprägung des Zuckers in eine verwertbare Form über die Stufe Glucogen bewirkt, während die Leber als Kohlenhydratdepot und als Bildungsstätte der Kohlenhydrate aus anderen Nährstoffen für die ständige Anwesenheit von Zucker in den Geweben sorgt.

Im normalen Blute ist ständig Fett bis zu ca. 1% vorhanden. Diese Fettmenge gibt sich meistens nicht besonders zu erkennen. Reichert sich Fett im Blute an, so gewinnt das Blut ein milchiges Aussehen. Diese milchige oder, wie man auch sagt, chylöse Beschaffenheit des Blutes geht sehr oft parallel mit der Schwere der diabetischen Erscheinungen. Es muß aber durchaus nicht immer sein, daß die Lipämie bei schweren Diabeteskranken besonders stark ist. Im Blut des lipämischen Diabetikers findet man Werte, die den Normalwert um das drei- bis sechsfache übertreffen und unter Umständen bis zu 18% (E. Stadelmann<sup>275</sup>, B. Fischer<sup>276</sup>) und sogar noch höher gehen können. Die Ursache des vermehrten Fettgehaltes wird nach den heute gültigen Anschauungen in einer Fettwanderung erblickt. Das Fett zieht von der Peripherie in das Organ, in welchem die Hauptumsetzungen erfolgen, in die Leber. Parallel gehend mit dem Schwund des Leberglycogens tritt die Fettwanderung auf und offenbart sich in der Leber selbst. Die Parallele finden wir nicht nur bei Zuständen, bei denen die Lipämie schwindet

Lipämie und  
Lipoidämie

der Wanderung des Fettes zur Leber wird das in der Peripherie mobilisierte

t auch  
Eine  
nseren

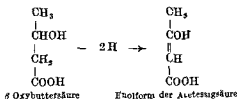
Die Beziehungen sind aber lediglich indirekter Natur und direkt nur mit dem Kohlenhydratansatz in der Leber gegeben

so färbt eine 1proz. Methylenblaulösung das Diabetikerblut blaßgrün, während ein Ausstrich von gesundem Blut intensiv blau wird. Auch andere Farbstoffe in 2<sup>0</sup>/<sub>00</sub> iger Lösung macht, glaubte

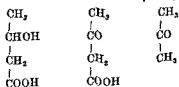
hervorruft. Es zeigte sich aber nach den Versuchen von A. Loewy<sup>281</sup>, daß gewaschene Blutkörperchen, denen der Zucker durch Waschen entzogen sein sollte, sich ähnlich verhalten. Die Reduktion von Methylenblau durch Diabetikerblut ist eine vielschichtige und nicht auf einen einheitlichen Nenner zu bringen.

Beim Diabetikerkrankten fand Hallervorden<sup>282</sup>, daß große Mengen Ammoniak ausgeschieden wurden. Schluß, daß die Ammoniakvermehrung Saure bedingt.

Stadelmann<sup>283</sup> glaubt, Minkowski<sup>284</sup> war es wieder, der feststellte, daß nicht  $\alpha$ -Crotonsäure, sondern  $\beta$ -Oxybuttersäure vom Diabetiker ausgeschieden wird. Kulz<sup>285</sup> identifizierte die Oxybuttersäure als linksdrehende  $\beta$ -Oxybuttersäure. Bald erkannte man, daß die von Gerhardt<sup>286</sup> angegebene Eisenchloridreaktion (Braunfärbung des Urins nach Zusatz von einigen Tropfen Eisenchloridlösung) auf das gleichzeitige Vorhandensein von Acetessigsäure zurückzuführen ist. Erst viel später konnten O. Neubauer<sup>287</sup> und H. D. Dakin<sup>288</sup> zeigen, daß  $\beta$ -Oxybuttersäure und Acetessigsäure in reversibler Reaktion ineinander übergehen. Die hierbei tätigen Fermente werden Ketoreduktasen genannt.



Aus der Acetessigsäure entsteht sowohl im Harn als auch im Blute sehr leicht Aceton. Im Blute sollen es die Eiweißkörper des Serums sein (Engfeldt<sup>289</sup>), welche die Kohlensäureabspaltung aus der Acetessigsäure zu Aceton bewirken. Die Ketonkörper haben als Muttersubstanz die  $\beta$ -Oxybuttersäure.



Die Ketonkörper sind im Blut und im Urin vorhanden. Die Konzentration im Harn variiert zwischen 0,1 und 0,5 g/l. Über die Bestimmungsmethoden sei nur bemerkt, daß die Bestimmungsmethode erwiesen

den die Gesamtketonkörper als Aceton bestimmt. Die oben angegebene qualitative Probe von Gerhardt ist positiv, wenn Acetessigsäure in größerer Menge vorhanden ist. Kleinere Mengen von Acetessigsäure können nicht mit der Gerhardtschen Probe im Urin gefaßt werden. Empfindlicher ist der qualitative Nachweis von Aceton mit der Legalschen Probe durch Nitroprussidnatrium in saurer Reaktion. Diese Probe zeigt das Vorkommen von kleinen Mengen Aceton und Acetessigsäure in empfindlicher Weise an, daß Bruchteile eines Grammes durch diese Reaktion aufgedeckt werden können. Die  $\beta$  Oxybuttersäure wird weder durch die Gerhardtsche noch durch die Legalsche Probe erfaßt. Eine qualitative Probe auf  $\beta$  Oxybuttersäure im Harn kennen wir nicht, so daß wir auf quanti-

ng des polari-  
hrend Aceton  
igt die Tages-  
um ein Viel-

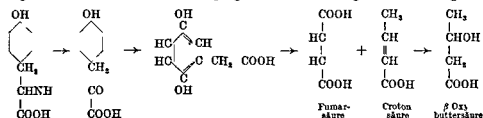
faches 30—150 g wurden beobachtet. Für die Praxis hat es sich nicht als zweckmäßig erwiesen, das Aceton und die Acetessigsäure nach Huppert-Messinger getrennt von der  $\beta$  Oxybuttersäure zu bestimmen, die von van Slyke angegebene Bestimmung der Gesamtacetonkörper als Aceton ist unbestreitbar. Diese Methode fand sich bis zu 40 g Tages-

bestimmendem Koma beobachten. Es sei schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß eine systematische, klinische Beobachtung eines Diabeteskranken eine quantitative Gesamtketonkörperbestimmung erfordert. Diese quantitative Bestimmung ist ebenso wichtig wie die quantitative Bestimmung der täglichen Zuckerausscheidung.

Die Herkunft der Acetonkörper war seit ihrer Entdeckung Gegenstand eifrigster Untersuchung. Zuerst glaubte man, daß die Kohlenhydrate die Muttersubstanzen der Acetonkörper waren und verlegte die Bildung der Ketonkörper aus den Kohlenhydraten in den Darm, wo sie durch einen besonderen Faulnisprozeß entstehen sollten. Wie oft auch abnorme Gärungsvorgänge im Darm zu Erklärungsversuchen von Störungen des intermediären Stoffwechsels herangezogen wurden, haben sie sich stets als unrichtig erwiesen, so auch im Falle der Ketonkörperbildung. Später führte man die Ketonkörperbildung auf das Eiweiß als Muttersubstanz zurück, bis Magnus Levy<sup>221</sup> zeigen konnte, daß die Fette die Hauptquelle der Ketonkörper sind und das Eiweiß nur für einzelne seiner Bruchstücke, für die ringförmigen Aminosäuren, als Muttersubstanz in Frage kommt.

den tierischen Stoffwechsel haben nur Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen stoffwechslerische Bedeutung, so daß der Gesamtabbau der zum Umsatz gelangenden Fettsäuren zu  $\beta$  Oxybuttersäure führen muß. Aus 100 g Neutralfett können ca. 36 g  $\beta$  Oxybuttersäure entstehen. Nach den Unter-

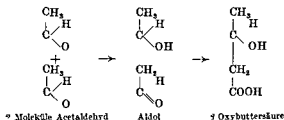
suchungen verschiedener Autoren (Dakin<sup>287</sup> Embden Salomon und Schmidt<sup>288</sup> Baer und Blum<sup>289</sup> Thannhauser und Markowicz<sup>290</sup>) kommt von den Eiweißbruchstücken nur das Leucin und die ringförmigen Aminosäuren in Betracht. Für das Leucin ist der Übergang in  $\beta$  Oxybuttersäure als einer Aminofettsäure mit 6 Kohlenstoffatomen nach den für die Fettsäuren geltenden Regeln nicht verwunderlich. Hingegen kann das Auftreten von Ketonkörpern durch Phenylalanin und Tyrosin nur dadurch verursacht werden, wenn die Benzolkerne dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel einer Aufspaltung unterliegen. Wir stellen uns diesen Vorgang heute nach der folgenden Gleichung vor:



Die Eiweißkörper können je nach ihrem Gehalt an Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Ursache zur Ketonkörperausscheidung werden. Maximal können rechnerisch nach Magnus Levy aus 100 g Eiweiß 30–40 g Ketonkörper werden. Die Entstehung der Ketonkörper aus Fettsäuren und aus Eiweiß geschieht durch den intermediären Stoffwechselabbau dieser Nährstoffe. Nach neueren Ansichten soll es auch möglich sein, daß Acetessigsäure nicht nur durch intermediären Abbau der eben genannten Nahrungsstoffe entstehen kann, sondern auch durch synthetische Bildung aus Essigsäure, d. h. durch Acetylierung von anfallender Essigsäure bewirkt werden konnte. Den ersten Hinweis auf eine

blutung auftritt, es ist aber nicht erwiesen, daß sie aus der zugeführten Essigsäure stammt. Sie könnte bei der Glucogenarmut der angewandten Lebern ebenso

n. Das gleiche gilt  
<sup>286</sup> Satta<sup>287</sup>) Der  
 Aldolpolymerisation



mediären Stoffwechsel ein normales Abbauprodukt des Fettsäurestoffwechsels die  $\beta$  Oxybuttersäure entstehen konnte. Diese Reaktion wäre die Brücke auf

der der Übergang von Kohlenhydrat zu Fett sich vollziehen konnte. Bei der Reversibilität aller Reaktionen konnte man auch annehmen, daß  $\beta$  Oxybutter-säure sich zu Aldol und weiterhin zu Acetaldehyd depolymerisieren konnte, um so einen Hinweis für den umgekehrten Weg der Kohlenhydratbildung aus Fett zu postulieren. Wir müssen aber festhalten, daß bis heute weder für

quantitativen Betrachtungen kommt lediglich dieser Entstehungsmechanismus in Frage.

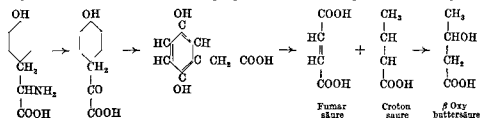
Die Ursache des Auftretens von Ketonkörpern beim schweren Diabetiker faßte Rosenfeld ein Schüler Naunyns in den lapidaren Satz zusammen:

„... macht, wenn nur irgendwo Zucker abgebaut wird, könne auch Fett verbrennen. Dieses ist nicht richtig, da auch im schwersten Diabetes Zucker in der Muskulatur verbrannt wird und trotzdem Ketonkörper entstehen. Das Tertium comparationis für die Ketonkörperbildung ist nach allen bisher vorliegenden Beobachtungen nicht die Möglichkeit der Zuckerverbrennung als solche, als vielmehr die das Vorhandensein oder Kerverbrennung in der in sich abgeschlossen noch mit der Eiweiß-

verbrennung verknüpft ist. In der Leber hingegen tritt die energetische Quote der Zuckerverbrennung vollständig zurück, während die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber der zwangsläufig nur nach vorheriger Bildung von Leberglycogen statthaben kann. In den Vordergrund tritt die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber liegt darin, daß in der Leber und zwar nur in diesem Organ die Zuckerwertung sowohl mit dem Fettsäure- wie mit dem Eiweißabbau verknüpft ist. Ist die Leber an Glycogen verarmt, so können trotz der ungestörten Zuckerwertung in der Peripherie, d. h. in der Muskulatur, gewisse Aminosäuren des Eiweißmoleküls und die Fettsäuren in größerer Menge in der Leber nicht vollständig durchgebrannt werden. Wir sehen sowohl beim experimentellen Pankreasdiabetes wie beim Phlorrhizindiabetes sowie beim schweren menschlichen Diabetes, daß Glycogenverarmung der Leber und Ketonurie aufs engste zusammenhängen. C. v. Noorden<sup>217</sup> glaubt, daß die

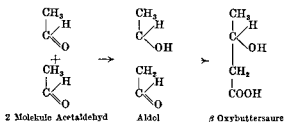
erhöhte anfallenden Fettmengen vollständig durchzubrennen. Die erhöhte Fett-zersetzung bei Glycogenarmut der Leber sei lediglich ein kompensatorischer Vor-gang. Auch G. Embden und S. Isaac<sup>218</sup> glauben, daß die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate lediglich auf einer Verdrängung des Fettes aus dem Zer-setzungsprozeß der Leber beruhe. Nach Embden und Isaac<sup>218</sup> konkurrieren nach Versuchen an der überlebenden Leber die Acetessigsäurebildung mit der Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten. Solange Milchsäure aus Kohlen-

suchungen verschiedener Autoren (Dakin<sup>287</sup> Embden Salomon und Schmidt<sup>292</sup> Baer und Blum<sup>293</sup> Thannhauser und Markowicz<sup>294</sup>) kommt von den Eiweißbruchstücken nur das Leucin und die ringförmigen Aminosäuren in Betracht. Für das Leucin ist der Übergang in  $\beta$  Oxybuttersäure als einer Aminosäure mit 6 Kohlenstoffatomen nach den für die Fettsäuren geltenden Regeln nicht verwunderlich. Hingegen kann das Auftreten von Ketonkörpern durch Phenylalanin und Tyrosin nur dadurch verursacht werden, wenn die Benzolkerne dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel einer Aufspaltung unterliegen. Wir stellen uns diesen Vorgang heute nach der folgenden Gleichung vor:



Die Eiweißkörper können je nach ihrem Gehalt an Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Ursache zur Ketonkörperausscheidung werden. Maximal können rechnerisch nach Magnus Levy aus 100 g Eiweiß 30–40 g Ketonkörper werden. Die Entstehung der Ketonkörper aus Fettsäuren und aus Eiweiß geschieht durch den intermediären Stoffwechselabbau dieser Nährstoffe. Nach

für die Durchblutungsversuche mit Acetaldehyd (Friedmann<sup>296</sup>, Satta<sup>297</sup>) Der Acetaldehyd kann nach folgender Formulierung über eine Aldolpolymerisation



zu  $\beta$  Oxybuttersäure führen. Auch dieser synthetische Entstehungsmechanismus der  $\beta$  Oxybuttersäure ist durchaus unbewiesen, wurde er tatsächlich möglich sein, so wäre durch diese Reaktion ein Hinweis gegeben, daß aus einem normalen Abbauprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels, dem Acetaldehyd, im intermediären Stoffwechsel ein normales Abbauprodukt des Fettsäurestoffwechsels, die  $\beta$  Oxybuttersäure, entstehen konnte. Diese Reaktion wäre die Brücke auf

der der Übergang von Kohlenhydrat zu Fett sich vollziehen konnte. Bei der Reversibilität aller Reaktionen konnte man auch annehmen, daß  $\beta$ -Oxybuttersäure sich zu Aldol und weiterhin zu Acetaldehyd depolymerisieren konnte, um so einen Hinweis für den umgekehrten Weg der Kohlenhydratbildung aus Fett zu postulieren. Wir müssen aber festhalten, daß bis heute weder für und noch viel ein Anhaltspunkt für unsere quantitativen Betrachtungen kommt, lediglich dieser Entstehungsmechanismus in Frage.

Die Ursache des Auftretens von Ketonkörpern beim schweren Diabetiker faßte Rosenfeld ein Schüler Naunyns in den lapidaren Satz zusammen:

Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate. Es ist mit diesen Worten

macht, wenn nur irgendwo Zucker abgebaut wird, könne auch Fett verbrennen. Dieses ist nicht richtig, da auch im schwersten Diabetes Zucker in der Muskulatur verbrannt wird und trotzdem Ketonkörper entstehen. Das Tertium comparationis für die Ketonkörperbildung ist nach allen bisher vorliegenden Beobachtungen

verbrennung verknüpft ist. In der Leber hingegen tritt die energetische Quote der Zuckerverbrennung vollständig zurück, während die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber der zwangsläufig nur nach vorheriger Bildung flüchtige und wie

mit dem Eiweißabbau verknüpft ist. Ist die Leber an Glucogen verarmt, so können trotz der ungestörten Zuckerverwertung in der Peripherie, d. h. in der Muskulatur, gewisse Aminosäuren des Eiweißmoleküls und die Fettsäuren in

Ketonurie bei Glucogenverarmung der Leber lediglich dadurch zustande kommen, daß sich Fett an die Stelle des fehlenden Leberglykogens setzt und für den Energiebedarf der Leber herangezogen wird. Die Leber wäre dann außerstande, die erhöht anfallenden Fettmengen vollständig durchzubrennen. Die erhöhte Fettzersetzung bei Glykogenarmut der Leber sei lediglich ein kompensatorischer Vorgang. Auch G. Embden und S. Isaac<sup>298</sup> glauben, daß die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate lediglich auf einer Verdrängung des Fettes aus dem Zersetzungsprozeß der Leber beruhe. Nach Embden und Isaac<sup>298</sup> konkurrieren nach Versuchen an der überlebenden Leber die Acetessigsäurebildung mit der Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten. Solange Milchsäure aus Kohlen





ng der Ketonkörper  
mer von Ansteigen  
Berechnungen von

Shaffer können den Mechanismus der Ketonkörperbildung nicht erklären

Von prinzipieller Wichtigkeit für den Mechanismus der Ketonkörper-  
entstehung ist die Tatsache, daß auch bei nichtdiabetischen Individuen Aceton  
körper auftreten können. Das klassische Beispiel der nichtdiabetischen Ketonurie  
ist die Hungeracetonurie. Der hungernde Mensch hat sehr bald seinen Vorrat  
an Leberglycogen erschöpft. Es kommt aus diesem Grunde zur Ketonurie,  
obwohl auch beim hungernden Menschen dauernd Kohlenhydrat in den Muskeln  
umgesetzt wird. Gibt man einem Menschen ausreichend zu essen und deckt die

Hunger  
acetonurie

hydratentzug Aceton. Besonders reagieren Kinder auf Kohlenhydratentzug  
rascher mit einer Ketonurie als Erwachsene. Es vermag auch eine gewisse  
Gewohnung an kohlenhydratarme Kost eine bestehende Acetonurie herunter  
zudrücken. Tiere neigen im allgemeinen weniger zur Ketonurie als Menschen.

B  
K  
se  
T

Peripherie noch ungestört abläuft

Das gleiche gilt für die Ketonurie bei starken Inanitionen, die der Land-  
streicherketonurie gleichzusetzen ist. In beiden Fällen kommt es infolge von  
verringertem Zufuhr der Kohlenhydrate zur Verarmung der Leber an Glycogen.  
Sehr häufig ist bei diesem Zustande ein niedriger Wert des Blutzuckers der Aus-  
druck dieses Geschehens.

Ein besonderes Krankheitsbild ist das anfallsweise Erbrechen mit Acetonämie  
und Acetonausscheidung bei Kindern. Es handelt sich meistens um neuro-  
pathische Kinder im ersten Lebensjahrzehnt. In manchen Fällen wurde beob-  
achtet, daß die Acetonurie dem Erbrechen voranging. Die Kinder erbrechen  
riesige Mengen von wäßrigem Speichel in Paroxysmen, die sich 40—50mal  
wiederholen können. Der Typus der Atmung ist bei den vollständig verfallenen  
aussehenden Kindern dem der Kußmaulschen sehr ähnlich. Der Acetongeruch  
der Kinder fällt den Eltern fast immer auf. Auch ohne Therapie geht sehr oft  
das Erbrechen zurück. Es wird aber prompt durch Traubenzuckereinnahme  
besiegt. Die Ursache der Kinderacetonurie mit dem anfallsweisen Erbrechen

Acetonurie  
Kinder (Klein-  
erbrechen)

daß eine kohlenhydratarme  
303 fand niedrige Blutzucker-  
er Erkrankung mit dem  
vegetativen System erscheint durchaus wahrscheinlich. Man wird wohl nicht  
fehlgehen, eine durch erhöhten Tonus des Adrenalsystems plötzliche Glycogen-  
ausschwemmung des Leberglycogens für das Zustandekommen dieses Symptomen-  
komplexes verantwortlich zu machen. Es ist aber noch zu klären, ob es sich

die  
Fixi  
veru  
gleic  
wah



kranken, bei denen größere Mengen entragen werden, während größere der Ketonkörperbildung gefolgt ist Shaffer können den Mechanismus

Von prinzipieller Wichtigkeit für den Mechanismus der Ketonkörper entzucht ist die Tatsache, daß auch bei nichtdiabetischen Individuen Acetonkörper auftreten können. Das klassische Beispiel der nichtdiabetischen Ketonurie ist die Hungeracetonurie. Der hungernde Mensch hat sehr bald seinen Vorrat an Leberglycogen erschöpft. Es kommt aus diesem Grunde zur Ketonurie, obwohl auch beim hungernden Menschen dauernd Kohlenhydrat in den Muskeln umgesetzt wird. Gibt man einem Menschen ausreichend zu essen und deckt die

Hunger  
acetonurie

hydratentzug Aceton. Besonders reagieren Kinder auf Kohlenhydratentzug rascher mit einer Ketonurie als Erwachsene. Es vermag auch eine gewisse Gewöhnung an kohlenhydratarme Kost eine bestehende Acetonurie heruntersinken. Tiere reagieren empfindlicher auf Kohlenhydratentzug als Menschen.

Tier die Leber nahezu glycogenfrei ist, während die Zuckerverwertung in der Peripherie noch ungestört abläuft.

Das gleiche gilt für die Ketonurie bei starken Inanitionen, die der Landstreicherketonurie gleichzusetzen ist. In beiden Fällen kommt es infolge von verringerter Zufuhr der Kohlenhydrate zur Verarmung der Leber an Glycogen. Sehr häufig ist bei diesem Zustande ein niedriger Wert des Blutzuckers der Ausdruck dieses Geschehens.

Ein besonderes Krankheitsbild ist das anfallsweise Erbrechen mit Acetonämie und Acetonausscheidung bei Kindern. Es handelt sich meistens um neuropathische Kinder im ersten Lebensjahrzehnt. In manchen Fällen wurde beobachtet, daß die Acetonurie dem Erbrechen voranging. Die Kinder erbrechen riesige Mengen von wäßrigem Speichel in Paroxysmen, die sich 40—50mal wiederholen können. Der Typus der Atmung ist bei den vollständig verfallenen ausschenden Kindern dem der Kussmaulschen sehr ähnlich. Der Acetongeruch der Kinder fällt den Eltern fast immer auf. Auch ohne Therapie geht sehr oft das Erbrechen zurück. Es wird aber prompt durch Traubenzuckereinnahme beseitigt. Die Ursache der Kinderacetonurie mit dem anfallsweisen Erbrechen ist eine kohlenhydratarme und niedrige Blutzucker

Acetonurie der  
Kinder (Aceton  
erbrechen)

Erkrankung mit dem vegetativen System erscheint durchaus wahrscheinlich. Man wird wohl nicht fehlgehen, eine durch erhöhten Tonus des Adrenalsystems plötzliche Glycogen ausschüttung des Leberglycogens für das Zustandekommen dieses Symptomenkomplexes verantwortlich zu machen. Kussmaul hat bei einem Kind die Acetonurie der

Fixierung von Glu  
verursacht wäre

gleichlaufend mit der Hypoglycämie die Ketonurie verschwindet. Es scheint wahrscheinlicher, daß durch einen erhöhten Adrenaltonus eine stärkere Mobil

sation des Leberglucogens und ein Zuckerverbrauch einsetzt und daß infolge ungenügenden Nachschubs mit der Nahrung die Hypoglycämie entsteht. Die Ansicht Geelmuydens<sup>304</sup>, daß die Ursache des Acetonerbrechens der Kinder auf einer verminderten Neubildung von Zucker beruhe, ist durchaus unbewiesen. Während die im vorhergehenden besprochenen Acetonurien beim Gesunden durch einen Mangel an Zuckerzufuhr exogen bedingt sind, dürfte wohl die Acetonurie bei den Kindern durch eine endogene Ursache ausgelöst werden. Die von Becker<sup>305</sup> erstmals beobachtete Erscheinung der Ketonurie nach chirurgischen Operationen und die anfallsweise auftretende Ketonurie Schwangerer werden wohl ähnlich endogene Ursachen mit ihrer Auswirkung auf das Leberglucogen haben wie das acetonamische Erbrechen der Kinder. Wir sehen, daß die Ketonurie bei Gesunden sowohl durch exogene (mangelnde Kohlenhydratzufuhr) als auch durch endogene (unbekannte) Einflüsse auf das Leberglucogen verursacht werden kann. Das Tertium comparationis ist wie bei der diabetischen Ketonurie das Vorhandensein bzw. das Fehlen des Glucogens in der Leber. Für diese Ansicht sprechen die Versuche von Thann<sup>306</sup>, daß die Ketonurie von kohlenhydrat-Insulin heruntergedrückt wird. Schluß, daß beim Hungernden die geringen Mengen von Zucker in den Geweben durch das Insulin zu Leberglucogen forciert werden und dadurch die Ketonurie gemindert wird.

Folgen der

Durch verschiedene Regulationsmechanismen vermag der Organismus die mehrtem Auftreten saurer Produkte innerhalb sehr engen Grenzen zu erhalten. Die Blutreaktion ist ähnlich wie die der Harn- und der Haut.

Serums eine der Konstanten, die der Organismus zu erhalten sucht, und für deren Konstanzhaltung die verschiedenen Regulationsmechanismen zusammenwirken. Dieses komplizierte Spiel der Regulationen sehen wir beim Auftreten von Ketonkörpern, d. h. von abnormen Säuren im Blut, in Kraft treten. Der Säureüberschuß wird

1 durch vermehrte Kohlensäureabduktion und dadurch Freiwerden des Alkali,

2 durch Ammoniak, das der Harnstoffsynthese entzogen wird, und

3 durch Pufferwirkung verschiedener anderer Blutbestandteile zu kompensiert werden. Diese drei Mechanismen bewirken eine wahre Säuerung im Blut, die durch die Abduktion von  $\text{CO}_2$  aus dem Blut, die in der Lunge erfolgt, beseitigt werden kann.

und G. E. Cullen<sup>307</sup>),

3 in einer vermehrten Kohlensäurespannung der Alveolarluft, und

4 aber dies nur in ganz schweren Fällen, in einer Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes (vgl. Kapitel Mineralstoffwechsel S. 562).

Kohlensäure-  
spannung im  
Blute und in der  
Alveolarluft

ganz engen Breite, so daß die Konstanz der Blutreaktion konstant anzusehen ist. Diese Konstanz wird in erster Linie durch das Verhältnis der freien  $\text{CO}_2$  zu der an Alkali gebundenen  $\text{CO}_2$  reguliert.

$$\text{Konzentration der H Ionen} = \frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß jede Zunahme der freien  $\text{CO}_2$  ohne gleich sinnige Veränderung der gebundenen  $\text{CO}_2$  die Reaktion nach der sauren Seite verschiebt, während eine Vermehrung der Alkalmenge zu einer vermehrten

anderen ist das  $p_{\text{H}}$  des Blutes der adäquate Reiz für das Atemzentrum (s. S. 563).

Verminderung einer Analyse d. das Blutplasma freier Kohlensäure 60 Vol. %. Wir haben also unter normalen Umständen ein Verhältnis der freien zur gebundenen Kohlensäure von  $3:60 = 1:20$ . Minkowski hat bereits im Jahre 1885 den Kohlen-2-nagel als Antagonist der Kohlensäure beschrieben.

spannung des die Lungen verlassenden arteriellen Blutes praktisch gleichzusetzen ist. Die bei Sauerung des Blutes auftretende Überventilation der Lungen hat

minderte  $\text{CO}_2$  Spannung in der Alveolarluft beim Diabetiker hingewiesen und sie als Gradmesser der Acidosis bezeichnet. Aber erst die einfache Haldane Priestleysche Methodik<sup>310</sup> zur Gewinnung der Alveolarluft ließ es zu, in aus-

Wird ernährt, so braucht die Kohlensäurespannung im Blute trotz starker

Ketonurie nicht besonders niedrig zu sein. Das Gegenteil, eine besonders niedere Kohlensäurespannung im Blute bei geringer Ketonurie kann durch eine Niereninsuffizienz verursacht sein. In der Regel gehen aber Ketonurie und Kohlensäurespannung im Blute gleichsinnig herauf und herunter. Für den klinischen Gebrauch ist die Haldanesche Methode der Bestimmung der Kohlensäuretension der Alveolarluft, die gleichzusetzen ist der Kohlensäuretension des Blutes, am leichtesten durchführbar.

Eine zweite Art der Bestimmung der Kohlensäuretension des Blutes beruht darauf, direkt die Kohlensäurebindungskurve des arteriellen Blutes aufzunehmen. Zu diesem Zweck müssen mehrere Blutproben mit  $\text{CO}_2$  unter verschiedenen Drücken gesättigt und ihr Gehalt an Kohlensäure festgestellt werden. Die erhaltenen Volumenprozent Kohlensäure werden auf die Ordinate eines Koordinatensystems, die Kohlensäuretensionen auf die Abszisse eingetragen. Die verschiedenen Punkte der erhaltenen  $\text{CO}_2$  Werte sind durch eine Linie zu verbinden. Diese Kurve stellt die Kohlensäurebindungskurve dar, aus welcher man ersehen kann, wieviel  $\text{CO}_2$  bei verschiedenen Drücken im Blute gebunden werden kann.

Die nebenstehende Kohlensäurebindungskurve des Blutes gilt für  $p_{\text{H}} 7,40$  und  $p_{\text{H}} 7,35$ . Ist der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes durch Bestimmung bekannt und trägt man diesen Wert in die Kurve ein, so erhält man den sogenannten Arterienpunkt. Die von diesem Punkt aus gezogene Ordinate zur Abszisse gibt an, unter welcher Spannung die gefundene Kohlensäuremenge im Blute gestanden hat. Umgekehrt kann man an Hand dieser Kurve von der ermittelten Kohlensäurespannung in der Alveolarluft ausgehen und sie von der Abszisse aus eintragen, die von diesem Punkt aus gezogene Ordinate eintragen und erhält auf diese Weise ebenfalls den Arterienpunkt und dadurch den Gehalt des Arterienblutes an  $\text{CO}_2$  in Volumenprozent ausgedrückt. Derartige Untersuchungen sind von J. P. Peters, D. P. Barr und F. D. Rule<sup>315</sup> und H. Straub<sup>312</sup> ausgeführt worden. Man spricht von einer Eukapnie, wenn die Kohlensäure-

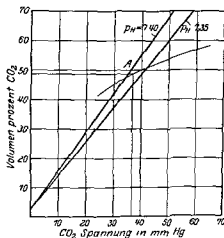


Abb. 72. Kohlensäureverbindungskurve des Blutes (Aus C. v. Noorden und S. Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Julius Springer, Berlin 1927).

bindungskurve im normalen Bezirk erfolgt und von einer Hypo- oder Hyperkapnie, wenn die Kohlensäurebindungskurve oberhalb oder unterhalb dieses normalen Bezirkes sich auswertet. Bei schwerer Acidosis wurden stark hypokapnische Kurven beobachtet. Durch die Henderson-Hasselbalchsche Formel ist es

möglich, das Koordinatensystem der Kohlensäurebindungskurve ein so kann man vom Arterienpunkt aus die Wasserstoffzahl des Blutes erschließen. Eine direkte Messung der aktuellen Acidität des Blutes durch die Gaskette ergibt nie so genaue Zahlen wie die nach der Henderson-Hasselbalchschen Formel errechneten Werte. Obwohl es immer etwas mühselig ist, die aktuelle Reaktion zu errechnen und nicht zu bestimmen, so scheinen tatsächlich die mit der angegebenen Formel gefundenen Werte genauer zu sein als

Kohlensäure-  
bindungskurve  
des Blutes

Henderson  
Hasselbalchsche  
Formel

die mit der  
des Blutes  
lich klein  
auch aus  
die auftre  
Blutes liegt

Pufferwirkung  
des Blutes

Säuren Basen Haus-  
von 7,23 — 6,94 ge-  
Bedenkt man, daß die  
neutrale Reaktion des Blutes bei 37° bis zu  $pH = 6,76$  liegt, so hat auch das Blut  
in todlich verlaufenden Komafällen seine neutrale Reaktion nicht verloren. Man

Alkalireserve  
und Ammoniak.

kalireserve ist der Ausdruck des als Bicarbonat im Blute vorhandenen Alkalis oder  
der als Bicarbonat gebundenen Kohlensäure. Normalerweise enthält das Blut  
plasma 50—65 Vol % als Bicarbonat gebundene Kohlensäure. Im schweren  
Koma wurden Werte unter 10 Vol % gefunden. Van Slyke hat eine einfache  
Apparatur angegeben um die Alkalireserve zu bestimmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Pufferung des Blutes für die beim  
schweren Diabetes auftretenden Säuren ausreicht, um die aktuelle Reaktion  
des Blutes aufrechtzuerhalten. In der Bestimmung der Kohlensäureten-  
sion der Alveolarluft haben wir ein einfaches Mittel, trotz der meistens normalen  
aktuellen Blutreaktion, die Verschiebung des Säuren Basen Haushaltes auf-  
zudecken. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes ist für die Praxis zu um-

Verschiebung im Säuren-Basen Haushalt beim schweren Diabetes sind die  
Methoden von Haldane-Priestley für die Kohlensäureten- sion der Alveolar-

In diesen Ausführungen wurde die Veränderung im Säuren Basen Haushalt  
lediglich durch das Auftreten von abnormen Säuren im intermediären Stoff-  
wechsel erklärt. Diese Säuren nehmen Alkali in den Säften in Beschlag und  
führen das Alkali durch die Nieren aus, wodurch ein Defizit an Alkali in den  
Säften entsteht. Es könnte aber auch durch die Niere allein das Gleichgewicht  
des Säuren Basen Haushaltes empfindlich gestört sein. Die Niere kann normaler-  
weise einen stark sauren und einen alkalischen Harn sezernieren. Ist diese Funktions-



breite der Niere sehr stark eingeschränkt, wie wir dies bei schweren Schrumpfnieren im urämischen Stadium sehen, so kann ein beträchtlicher Verlust an Alkali

Frage, inwieweit die Niere für das plötzliche Zustandekommen des Komas verantwortlich zu machen ist. Eine Störung der Niere konnte sowohl durch ein plötzlich einsetzendes Versagen, die in großen Mengen anfallenden Ketonsäuren auszuschcheiden, als auch durch ein plötzliches Unvermögen, durch Veränderung der Acidität des Harns das Säuren-Basen-Gleichgewicht im Körper aufrecht zu erhalten, zu einem komatösen Symptomkomplex führen.

Mit diesen Fragen haben wir bereits die ursächlichen Bedingungen für das Zustandekommen des Coma diabeticum zu besprechen begonnen. Im voraus-  
 1. Die alte Bezeichnung des Coma  
 2. Wortes unrichtig ist, da eine  
 3. remsten Stadium des Coma  
 4. diabeticum stattfindet. Die beim schweren Diabetes auftretenden sauren Inter-  
 5. mediärprodukte des Fett- und Eiweißstoffwechsels werden zum größten Teil  
 6. durch das Blutalkali neutralisiert und die aus Bicarbonat freier werdende Kohlen-  
 7. saure, welche ihrerseits wieder eine Sauerung des Blutes verursachen konnte,  
 8. durch die Lungen abgedunstet. Das Atemzentrum ist auf eine Verschiebung des  
 9.  $p_H$  im Blut so fein eingestellt, daß es auf eine größere Menge von Kohlensäure  
 10. im Blut mit einer Vertiefung der Atmung reagiert, so daß durch Abdunstung der  
 11. freien Kohlensäure sogar überkompensiert wird und die Kohlensäurespannung  
 12. im Blut (meßbar in der Alveolarluft) abnorm niedere Werte zeigt. Erst wenn die  
 13. Atmung im Endstadium des Komats vollständig darniederliegt, kommt es zur  
 14. Ursache des Komats in einer  
 15. bre  
 16. der

durch sta-  
 bereitet  
 sche Schu-  
 Erscheinung

... und seiner Schule (besonders Magnus  
 uierung das Maßgebende und  
 lere chemische Natur der an

wirkung Vergiftungserscheinungen hervorgerufen konnten. Heitler und  
 e gilt das  
 hrmann,  
 dftwirkung  
 zeigen, daß  
 r Buttersäure und  
 d konnte der,

Coma diabeticum führt, sondern daß es die störrische Natur des

Saure ist die für die Vergiftungserscheinungen verantwortlich gemacht werden muß. Einer solchen Deutung wurden auch die Experimente von K. Harpuder<sup>221</sup> Raum geben. Harpuder<sup>221</sup> zeigte daß  $\beta$  Oxybuttersäure unabhängig von ihrer Säurenatur eine Anzahl von Fermenten hemmt und die Zellatmung beeinträchtigt. Von der  $\beta$  Oxybuttersäure wissen wir nach diesen Experimenten mit Sicherheit daß sie besondere Giftwirkungen hat. sehr wahrscheinlich gibt es noch eine Reihe von Zwischenprodukten des intermediären Stoffwechsels die wir bislang nicht kennen und die gleichzeitig mit den Ketonkörpern auftreten und deren Giftwirkung vielleicht noch größer ist als die der  $\beta$  Oxybuttersäure. Das Auftreten der Ketonsäuren im Organismus hängt wie wir im vorhergehenden Abschnitt gesehen haben mit einer Glucogenverarmung der Leber zusammen. Diese Glucogenverarmung kann sich allmählich und schleichend entwickeln sie kann aber auch schlagartig einsetzen. Demnach sehen wir in der Tat auch klinisch allmählich eintretendes und andererseits schlagartig einsetzendes Koma. Es wurden Fälle beobachtet (Thannhauser und Tischhauser<sup>141</sup>) bei denen die klinischen Erscheinungen eines Komats schon merkbar waren bevor Ketonkörper im Übermaß auftraten und die Alkalireserve noch leidlich war. Das Auftreten der sauren Zwischenprodukte bekannter und unbekannter Natur dürfte eine Begleiterscheinung des Komats nicht die Ursache des Komats sein. Es scheint wahrscheinlich daß durch ein allmähliches oder plötzliches Versagen der Leberglucogenbildung der gesamte an das Leberglucogen geknüpfte Eiweiß und Fettabbau in Unordnung gerät und hierbei Stoffe auftreten von denen es dahin gestellt sein möchte ob sie alle saurer Natur sein müssen die die komatösen Erscheinungen auslösen. Zweifellos spielt die Giftigkeit verschiedener saurer Produkte hierbei eine Rolle ob sie aber allein das Koma auszulösen vermögen oder ob noch andere unbekannte abwegige Zwischenprodukte des Eiweiß und Fettstoffwechsels eine schädigende Wirkung ausüben möge nach den Beobachtungen bei denen das Koma vor dem steilen Anstieg der Ketonkörperentstehung einsetzt dahingestellt bleiben. Sicher scheint nach den vorliegenden Tatsachen nur eines daß die alte Naunynsche Anschauung der Acidosis in dem ursprünglichen Gewande nicht mehr haltbar ist. Als Säuretod konnte man allenfalls das letzte Stadium des Komats ansehen niemals aber die Säuerung als Ursache der

Zusammenfassend wäre zu sagen daß die komatösen Erscheinungen nicht durch eine Säuerung sondern durch die Giftigkeit abwegiger Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels hervorgerufen werden die infolge einer allmählich oder plötzlich einsetzenden Insuffizienz gewisser Leberfunktionen (Leberglucogensynthese) entstehen. Der größere Teil dieser schädlichen Stoffwechselzwischenprodukte sind Säuren die das Alkali des Organismus aus den Bicarbonaten festlegen. Die hierbei freiwerdende Kohlensäure verursacht die Vertiefung der Atmung welche zu einer Überventilation und zur vermehrten Abatmung von Kohlensäure in der Lunge führt. Das Blut behält in normaler



den Weg der Pfortader der Leber zustromende Zucker wird entsprechend der Fähigkeit des Pankreas zur Insulinproduktion zu Glucogen aufgebaut und in der Leber festgehalten. Bei verminderter Insulinproduktion erhöht sich der

dung nur auf ca. 0,50 g steigern  
Viel  
belastung

Wird durch  
d h strömt nach  
Leber zu, so kann  
nicht aller Zucker durch das vorhandene Pankreasinkret (Insulin) zu Leber-  
Gewebe  
er Über-  
ge Unter  
und in

ausführlicher Weise von M. Rosenberg<sup>227</sup> ausgeführt. Der Ablauf der in kurzen Abständen (15 Minuten) analysierten Blutzuckerkurven hat beim Gesunden nach der Belastung eine typische Form, obwohl je nach der Menge der per os zugeführten Kohlenhydrate und der Schnelligkeit ihrer Resorption in Höhe und Ablauf individuelle Unterschiede zutage treten können. Verabreicht man beim Gesunden 100 g Traubenzucker per os, so findet  $\frac{1}{2}$  Stunde später ein Anstieg des Blutzuckerwertes auf das Doppelte bis Dreifache statt und ist nach  $1\frac{1}{2}$ –2 Stunden zum Ausgangswert oder unter den Ausgangswert zurückgekehrt.

Im Gegensatz hierzu bleibt beim Diabetiker die Blutzuckererhöhung nach Überbelastung viele Stunden bestehen. Diese Verhältnisse der Blutzuckerkurve beim Normalen und Diabetischen haben Thannhauser und Pfitzer<sup>188</sup> bereits vor diesen Untersuchungen der alimentären Belastung durch intravenöse Zuckerinjektionen zu lösen versucht. Die von diesen Autoren erhaltenen Kurven bei intravenöser Injektion später ausgeführten U  
entsprechend der intr

Proben, bei denen man nur den Zucker im Urin bestimmt, werden leichte Toleranzminderungen, wie wir sie bei vorübergehenden sogenannten, passageren Diabetesformen finden, übersehen. Bei Bestimmung einer Blutzuckerkurve nach einer Belastung mit 100 g Traubenzucker in nüchternem Zustand wird in Blutzucker-

erhöhung für ein leichtes Diabetes, wobei man einen Wert, der nach 3—4 Stunden nicht auf den Anfangswert zurückgegangen ist, als pathologisch und als Toleranzminderung ansehen muß, unter

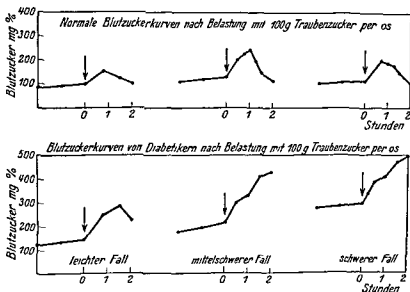


Abb 73

der Voraussetzung daß keine Blutdruckerhöhung vorhanden ist und die Nieren gesund sind

Die Blutzuckerkurve nach der Einnahme von größeren Mengen Starke zeigt nach den Befunden von Welz<sup>228</sup> und Jacobsen<sup>229</sup> ähnliche Gestalt wie die Belastung mit Traubenzucker nur flacher. Wir finden diesen Anstieg (offeln, Brot) bei ganz Gesunden, Die Prüfung mit Starkebelastung ist für die Diagnose eines latenten Diabetes ungeeignet

Eine Belastung mit Lavulose führt, entsprechend ihrer Fähigkeit, leichter in Leberglycogen überzugehen, zu einer geringeren Erhöhung des Blutzuckers als eine entsprechende Belastung mit Dextrose (S. Isaac<sup>320</sup> u. a.) Eine Lavuloseausscheidung im Urin findet nach einer Individuen in der Regel nicht statt versuchen, da sie nur ungenügend, umgesetzt wird

Die Belastungsprobe mit Traubenzucker ermöglicht es leichtere Formen des Diabetes mellitus zu erkennen. Es bestehen hier fließende Übergänge von einer Toleranzeinschränkung, die noch in die Grenzen des Normalen fällt, bis zur Toleranzminderung, die sich in einer dauernden Erhöhung des Blutzuckerspiegels kundgibt. Die Toleranz für Dextrose ist beim gleichen Individuum

Belastung mit  
Starke

Belastung mit  
anderen Zuckern.

Bewertung der  
Belastungs-  
proben „Passa-  
gere Glucosurie

sicherlich keine konstante Größe und hängt im wesentlichen vom funktionellen Zustand des Inselorganes ab. Die leichteren Formen des Diabetes mellitus mit passagerer Glucosurie oder mit dauernder geringer Zuckerausscheidung bei nur leicht erhöhtem Blutzucker werden häufig als Diabetes innocens bezeichnet, ein Ausdruck, der zuerst von Salomon<sup>321</sup> als Glucosuria innocens für renale Glucosurie gebraucht wurde.

Zweifellos gibt es Menschen, bei denen eine Toleranzminderung in einem gewissen Lebensabschnitt besteht oder auch durch das ganze Leben hindurch bestehen bleibt. Bei einer größeren Zahl aber, bei denen lange Jahre hindurch diese scheinbar harmlose Toleranzminderung nur in vorübergehenden Zuckerausscheidungen offenbar wird, entwickelt sich späterhin, oft nach mehreren Lebensjahrzehnten, ein richtiger Diabetes mellitus. Aus diesem Grunde dürfte der Ausdruck 'Diabetes innocens' nicht ganz das Zustandsbild erschöpfen und leicht zu einer Unterwertung des Krankheitsbildes der passageren Glucosurie führen. Gerade bei diesen Kranken scheint es angezeigt, schon frühzeitig durch entsprechende diätetische Verordnungen die Funktion des Inselorganes zu schonen und dadurch eine dauernde Unterwertigkeit des Inselorganes hintanzuhalten. Ähnlich wie Umber<sup>322</sup> kenne auch ich Familien, bei denen in direkter und auch verzweigter Deszendenz Glucosurie mit kaum erhöhtem Blutzucker gehalt aufgetreten ist. Es hat sich aber bei einer oder der anderen dieser ursprünglich als harmlos erscheinenden Glucosurien mit kaum überschwelligem Blutzucker im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt ein richtiger Diabetes mellitus entwickelt.

Die vorübergehenden Zuckerausscheidungen bei älteren Patienten, bei Leuten, die das fünfte Lebensjahrzehnt überschritten haben, sind anders zu

Eine besondere Gruppe von leichten Glucosurien faßt Umber<sup>322</sup> als 'harmlose Glucosurien' zusammen. Bei diesen Kranken ist die Kohlenhydratausscheidung unabhängig von der Größe des Angebotes. Der progrediente Charakter des Diabetes fehlt hier vollständig. Auch die klassischen Symptome des Diabetes Polyurie, Polydipsie und Acidose werden vermißt. Es kann aber unter Umständen bei diesen Kranken die Glucosurie sehr hohe Grade annehmen, ohne daß hierbei der Blutzucker ansteigt. Die Beobachtung der Blutzuckerkurve dieser Kranken nach Belastung zeigt ein anderes Verhalten als das der Diabetiker, indem sie nicht

Normalen zeigt  
späterhin bei  
heitsbild eingege  
mit normalem  
passageren und latenten Glucosurien mit erhöhtem Blutzucker vor oder nach einer Belastung etiologisch nichts zu tun hat.

Nachdem wir die Grenzfälle von vorübergehenden Glucosurien besprochen

gegentritt, in ihrer Bedeutung für die Beurteilung des Krankheitsbildes der Zuckerharnruhr zu würdigen.

Seit Bouchardat<sup>323</sup>, M. Traube und J. Seegen<sup>324</sup> hat man versucht, die Glucosurie als Gradmesser der diabetischen Störung zu betrachten. Man bezeich-

Friewaldung der  
Blutzuckerkurve  
des Diabetes-  
kranken.

net als leicht diabetisch gestört solche Kranke, die auf eine Kost, die keine einfachen Kohlenhydrate und ke

Bei diesem Verfahren der besonderer Wichtigkeit, immer empfiehlt dazu eine besonders

eiweißarme Kost und haben uns angewöhnt, bei allen unseren Kranken eine Standarddiät von allem Anfang an zu reichen, die calorienarm und eiweißarm ist. Wir geben entweder eine Calorienmenge, die dem Grundumsatz (sei es, daß er nach den Harris-Benedictschen Tabellen [s. S. 716] berechnet oder durch einen eigenen Stoffwechselversuch bestimmt wurde) entspricht, oder wir setzen die Calorienmenge derartig an, daß wir pro Kilogramm Körpergewicht, und zwar Sollgewicht, 20—22 Calorien rechnen. Von dieser entweder durch Grundumsatzbestimmung oder durch Errechnung auf das Körpergewicht gefundenen Calorienzahl decken wir nur so viel mit Eiweiß ab, daß pro Kilogramm Körpergewicht nicht mehr als 1 g Eiweiß in der Nahrung enthalten ist, eine Eiweißmenge, die zwar weit über dem Eiweißminimum liegt, aber doch als niedriger bewertet werden muß. Die übrigen Calorien werden als Fett gereicht. Die wenigen Calorien, welche in Gemüsen in Gestalt von Cellulose enthalten sind, treten noch zu der errechneten Caloriensumme hinzu.

Beispiel für unsere Art der Berechnung einer Standardkost: 75 kg schwere Person (Mann) von einer Körpergröße von 170 cm und einem Alter von 45 Jahren.

Sollgewicht in Kilogramm = Körpergröße in Zentimetern — 100

(Diese Art der Berechnung gibt für Erwachsene durchweg richtige Zahlen. Für Kinder ist immer das Istgewicht zu nehmen und nicht das Sollgewicht, s. S. 417.) In unserem Falle ist das Sollgewicht =  $170 - 100 = 70$  kg. Der Calorienbedarf beträgt nach unserer Berechnung demnach  $70 \times 22 = 1540$  Cal. Für die gleiche Person ist nach den Harris-Benedictschen Tabellen der Grundumsatz

Also bleiben  $1540 - 300,4 = 1189,6$  Cal, um zu decken. Diese 1189,6 Cal sind in 127,9 g Fett enthalten. Die Kost besteht demnach für die obige Versuchsperson aus 70 g Eiweiß = 350,4 Cal und 127,9 g Fett = 1189,6 Cal.

stellen und den Nährwert der gereicht vernachlässigen, so daß das Gemüse zusehen ist. Diese an und für sich der oben festgesetzten Calorienmenge hinzu. Stand

lich  
davo

fang  
zulag

mählich auf die reine Standardkost heruntergehen. Ich glaube nicht, daß man sehr angstlich zu sein braucht, da die Kost calorisches sehr niedrig gestellt ist.

Diabeteskranken von An-  
man Kohlenhydrat  
0—80 g) geben und all

| Nahrungsmittel              | Eiweiß | Fett  | Kohlenhydrat | Alkohol | Calorien |
|-----------------------------|--------|-------|--------------|---------|----------|
| 100 g gekochtes Rindfleisch | 31,0   | 12,5  | —            | —       | 245      |
| 80 g geräucherter Speck     | 6,8    | 55,2  | —            | —       | 540      |
| 20 g roher Schinken         | 4,7    | 2,7   | —            | —       | 33       |
| 2 Eier                      | 11,0   | 10,3  | 0,6          | —       | 160      |
| 45 g Fett                   | —      | 43,2  | —            | —       | 402,75   |
| 800 g Bouillon              | 4,0    | 4,0   | —            | —       | 40       |
| 20 g Cognac                 | 0,2    | —     | 0,14         | 8,46    | 59,6     |
| 100 g französischer Rotwein | 2,4    | —     | 0,2          | 8,2     | 66       |
| 200 g Tomaten, frisch       | 1,0    | —     | 7            | —       | 30       |
| 300 g Spinat                | 4,5    | —     | 4,5          | —       | 30       |
| 300 g Blumenkohl            | 4,0    | —     | 8            | —       | 50       |
|                             | 69,7   | 127,9 | 0,94         | 16,66   | 1541,35  |

## Diätschema

Eine prinzipielle Frage ist es allerdings, ob man heute, nachdem wir das

nur bei der Standardisierung der Stoffwechsellage es plötzlich notwendig machen sollte, sofort mit Insulin eingreifen. Über dieses Problem wird bei der Therapie noch ausführlich zu reden sein.

Der Kranke bekommt am ersten Tage freie Kost und wird am nächsten Tage auf die Standardkost gesetzt. Tritt eine Entzuckerung nach einigen Tagen auf, so bezeichnen wir die diabetische Störung als leichte. Gleich laufend vorgenommene Blutzuckerbestimmungen am ersten Tage, bei Beginn der Standardkost, und am Tage der Entzuckerung zeigen in leichten Fällen ein Heruntergehen des Blutzuckers auf Werte, die an der oberen Grenze des Normalen liegen. Eine Ketonurie tritt bei diesen leichten Fällen, trotz des vollständigen Fehlens der Kohlenhydrate in der Nahrung bei der Standardisierung, nicht auf, höchstens in minimalsten Spuren.

Tritt die Entzuckerung auf die Standardkost wohl nach 10—14 Tagen ein,

messer der Ketonkörperausscheidung allein nach Huppert Messinger bestimmen oder, was das beste und einfachste ist, die Gesamtketonkörperbestimmung nach van Slyke, welche auch die Acetoessigsäure und  $\beta$  Oxybuttersäure als Aceton miteinfasst, ausführen. Im Blut finden sich am ersten Tage bei den mittelschweren Fällen Blutzuckerwerte von 150 bis ca. 300 mg %. Auch bei



erreichter Zuckerfreiheit im Urin bleibt der Blutzucker bei diesen Kranken ständig erhöht

Die schwere Form der diabetischen Störung ist dadurch gekennzeichnet daß man auf noch solange Darreichung der Standardkost ein Verschwinden des Harnzuckers nicht erzielt und die Ketonkörper erheblich an Menge zunehmen. Der Blutzucker zeigt in nüchternem Zustand Werte von 150 bis 500 mg % und bleibt ständig auf einem Niveau von 200 mg % erhöht. Die Stickstoffausfuhr ist bei diesen Kranken höher als die Stickstoffzufuhr der Kost. Bei unserer Kost ist die Einfuhr 112 g N, die Ausfuhr meist höher als Zeichen, daß körpereigene in Kohlenhydrate umgesetzt und als Kohlenhydrat ausgeschieden wird. Bei diesen Kranken ist es auch nötig neben den Blutzuckerbestimmungen die Alkalireserve (van Slykesches Verfahren) oder die Kohlen-säuretension der Alveolarluft zu bestimmen. Eines der drei Momente: Kohlen-säuretension der Alveolarluft, Alkalireserve des Blutes oder Gesamtketonkörperausscheidung muß bei diesen schwer Diabeteskranken unter ständiger Kontrolle stehen.

K. Petré<sup>325</sup> hat vorgeschlagen, die Stoffwechsellaage<sup>325</sup> des Diabetischen nach der Höhe des Blutzuckers zu beurteilen. Der Blutzuckergehalt hängt aber bei den Kranken außerordentlich von der Kost, die in der Periode vor der Bestimmung genossen wurde ab. Anfangswerte von über 200 mg % sind bei Kranken, die auf Standardkost gesetzt wurden und sich dann als leicht diabetisch gestört erwiesen, nichts Seltenes. Wenngleich die Höhe des Blutzuckers in der Regel keinen eindeutigen Hinweis auf den Grad der diabetischen Störung gibt, so ist zweifellos ein trotz strenger Diät dauernd über 200 mg % erhöhter Blutzucker ein Zeichen einer schweren diabetischen Störung.

Gelingt es auf die angegebene Weise nicht, die Patienten mit einer mittelschweren diabetischen Störung mit unserer Standardkost zuckerfrei zu machen, so schieben wir strenge Gemüsetagen ein. Der Caloriengehalt von ca. 1

wenig Calorien zuzuführen, wir geben als solche die Gemüsetagen

|                       | Eiweiß | Fett | Kohlenhydrat | Alkohol | Calorien |
|-----------------------|--------|------|--------------|---------|----------|
| 300 g frische Tomaten | 1.5    | —    | 10.5         | —       | 45       |
| 300 g Spinat          | 4.5    | —    | 4.5          | —       | 40       |
| 200 g Spargel         | 2      | —    | 2            | —       | 20       |
| 80 g Butter           | 4      | 65.6 | 4            | —       | 616      |
| 20 g Sahne            | 0.6    | 5.8  | 0.7          | —       | 59       |
| 2 Eier                | 11     | 10.3 | 0.6          | —       | 150      |
| 900 g Bouillon        | 4.5    | 4.5  | —            | —       | 45       |
| 200 g franz. Rotwein  | 4.9    | 0.4  | —            | 16.4    | 132      |
|                       | 32.9   | 86.6 | 22.3         | 16.4    | 1107     |

- 1 Frühstück: Kaffee mit 10 g Sahne, 1 Ei  
 200 g Gemüse oder Salate, 30 g Butter, 300 ccm Bouillon  
 1 Tee mit Cognac, 30 g Butter  
 1 Glas Rotwein (200 ccm)

Bei dieser Art des Vorgehens der Entzuckerung mit 1–2mal wöchentlich eingeschalteten strengen Gemüsetagen treten beim mittelschweren Diabetiker

Höhe des Blutzuckers als Gradmesser des Diabetes

Vollständige Entzuckerung

Acetonkörper auf. Steigt die Menge der Gesamtketonkörper bis zu einer Höhe, die wir nach oben bis zu ca. 8 g Gesamtketonkörper abgrenzen, so lassen wir uns in unserem Vorgehen, den Patienten zu entzuckern und die Stoffwechsellaage zu erkunden, nicht beeinflussen. Gehen aber die Gesamtketonkörper bei der Entzuckerung über 8 g hinaus, oder sinkt die Alkalireserve plötzlich unter 30–25 mg-%, so legen wir sofort Kohlenhydrate in der Kost zu und geben

strenge Tage mit Gemüsefasttagen und Hafertagen abwechselten, zu geben Heute muß man sie sofort nach der Feststellung der schweren diabetischen Störung der Insulinbehandlung zuführen. Glücklicherweise gelingt es bei den meisten Diabeteskranken, eine Entzuckerung ohne eine Ketonkörperausscheidung, die 8 g Gesamtketonkörper überschreitet, zu erreichen.

Ist die Entzuckerung gelungen und der Blutzucker auf günstigere Werte abgesunken, so erkundet Die eine Toleranzprüfung, wie sie ganz anders als die S 321 beh. Glucosurien Während Toleranzbestimmung nach Entzuckerung

man dort mit Traubenzucker belastet, gestimmt die Toleranzbestimmung beim Diabetikern mit Stärke. Man legt dem Patienten, ausgehend von 20 g Grahambrot, in täglich um 10 g steigenden Mengen Schrot-, Graham- oder Diabetikerbrot oder wechselnd die äquivalenten Gewichtsmengen Kartoffeln zu, bis eine geringe Zuckerausscheidung eintritt. Ist dies erreicht, so bleibt man 1–2 Tage bei der gleichen Zulage und sieht, ob die Zuckerausscheidung bei der gleichen Zulage zurückgeht oder weiter ansteigt. Bleibt die Zuckerausscheidung gleich, so ist die Toleranz erreicht. Ist die Toleranz nicht erreicht, so man bereits ul Toleranz ist fu form, unbeding Insulinbehandl

dem einzelnen Kranken hängt nicht nur von der Menge des gereichten Kohlenhydrats ab, sondern wird in nicht unwesentlichem Maße auch von der gleichzeitig verabfolgten Eiweißmenge beeinflusst. Fett spielt bei der Toleranzbestimmung im Rahmen der gebräuchlichen Caloriensumme keine wesentliche Rolle. Die Toleranz sinkt aber bedeutend, wenn man innerhalb der Calorienmenge

nur dadurch ein Vergleich mit anderen Kranken und seiner eigenen mit den

### Kranken auf 2

art, sei sie rein

Insulin jemanden auch ohne die Toleranz zu kennen, zuckerfrei machen kann, ist es doch auch bei der Insulintherapie wünschenswert, vorher die Stoffwechsellaage zu ergründen und die Toleranz zu bestimmen

Nachdem wir gezeigt haben wie man rein diätetisch vorgeht, um bei einem Diabeteskranken das pathognomische Symptom der Zuckerausscheidung zum Verschwinden zu bringen und wie man durch allmähliche Zulage von Stärke die Toleranz ermittelt, mochten wir uns die Frage vorlegen Ist der Diabetiker gegen alle Arten von Kohlenhydraten gleichmäßig empfindlich oder kann er das eine oder andere Kohlenhydrat besser als Starke oder Traubenzucker verwerten

Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf die Glucosurie

Traubenzucker beeinflusst die Glucosurie am stärksten Die Stärkearten, welche wir gemeinhin genießen, werden nicht so rasch resorbiert wie der Traubenzucker und strapazieren aus diesem Grunde die Toleranz nicht mit einem Schlage, sondern je nach der Resorption allmählich Daraus resultiert die geringere Höhe der Zuckerausscheidung

Von allen einfachen Kohlenhydraten ist die *Lavulose* (Fruchtzucker) am

leichter vertragen,

den wird Die Ur-

über dem Aldehyd...

zucker die Leberglycogenbildung und die Bildung des in dem Leberglycogen praformierten Kohlenhydrats sich leichter vollzieht Rohrzucker steht in seiner Wirkung zwischen Traubenzucker und *Lavulose*, während Milchzucker beim schweren Diabeteskranken zum größten Teil als Traubenzucker ausgeschieden wird C v Noordend gibt in seinem Lehrbuch folgende Tabelle der Verträglichkeit der verschiedenen Kohlenhydrate bei einem leichten Diabetiker

| Kohlenhydrate auf 2 Tage verteilt       | g Zucker im Harn<br>an 3 Tagen<br>(nach Allihn) |
|---|---|
| 200 g Glucose                           | 38  |
| 200 g <i>Lävulose</i>                   | —   |
| 200 g Amylum                            | 36  |
| 200 g Rohrzucker                        | 34  |
| 100 g <i>Lävulose</i> und 100 g Glucose | 17  |
| 200 g Lactose                           | 26  |

In neuerer Zeit wurden auch Anhydrozucker (Glucosane) auf ihre glucosurische Wirkung geprüft Es zeigte sich, daß die verschiedenen Glucosane (chemische Konstitution, s S 246) keinen wesentlichen Einfluß auf die Glucosurie haben Es ist aber noch reichlich unklar, inwieweit die Glucosane überhaupt in den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber eintreten und nicht einfach außerhalb der Leber ohne überhaupt in Leberglycogen umgeprägt zu werden, abgebaut werden Auf die Toleranz der Glucosane ist man durch die Beobachtung von E Grafe<sup>7</sup> gekommen, welcher zeigte, daß angerosteter, caramelsierter Zucker die Glucosurie viel weniger steigert als nicht angerosteter Zucker Bei der Röstung sollen sich nach der Ansicht Grafes derartige Anhydrozucker bilden Über die therapeutische Verwertbarkeit der Anhydrozucker soll später noch gesprochen

und dabei auch derjenigen Körper gedacht werden, die den Zuckern chemisch nahestehen, im Körper verwertet werden und die Toleranz nicht mindern (Dioxyaceton, Glucoheptonsäure, Sionon)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beim leichten Diabeteskranken die Glucosurie durch verschiedene Kohlenhydrate weniger stark beeinflusst wird als durch Dextrose und Stärke, daß aber mit zunehmender Schwere der Erkrankung alle Zucker und nahe Verwandte, seien es Alkohole oder niedere oder höhere Zucker, im Harn nahezu quantitativ als Zucker in Erscheinung treten. Es ist eine der größten Merkwürdigkeiten der diabetischen Störung, daß bei volliger Insuffizienz der Leberglycogenbildung alle möglichen Stoffe in Zucker übergeführt werden und im Harn als Zucker in Erscheinung treten.

Die alte Anschauung, die besonders von Kulz<sup>236</sup> in Deutschland vertreten wurde, daß man dem Diabetiker besonders viel zu essen geben müsse, um die mit der

Einfluß der Nahrungseinschränkung auf die Glucosurie

richtig ausscheidet

forschung, auf Bouchardat zurück. Bouchardat empfahl vor 80 Jahren

„Manger le moins“

auf die Einschränkung

Gemüsetage ein

empfahl F. M. Al

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

würdig, daß Zusammenhänge zwischen dem Vielessen und der Zuckerausscheidung bestehen sollen. Überlegen wir uns aber, was wir in dem Abschnitt über die Theorie der Ketonkörperentstehung gesagt haben, so kommt uns zum Bewußtsein, daß in der Leber an den Zuckerabbau der Abbau der Fettsäuren und gewisser Teile des Eiweißmoleküles geknüpft ist. Der Abbau der Fette und des Eiweißes beansprucht, wie wir dort gesehen haben, Leberglycogen. Ist die Fähigkeit, Leberglycogen zu bilden, in ausreichendem Maße vorhanden, d. h. ist die Pankreasinkretproduktion in einer willkürlichen Breite möglich, so kann man theoretisch essen soviel man will, ohne daß Ketonkörper auftreten. Ist aber die Inkretproduktion des Pankreas eingeschränkt und dadurch weniger Leberglycogen vorhanden, so muß parallel gehend mit dieser Einschränkung der Leberglycogenbildung auch die Zuckerausscheidung vermindert werden. Ist die Toleranz für Kohlenhydrate eingeschränkt, so muß parallel gehend mit dieser Einschränkung der Leberglycogenbildung auch die Zuckerausscheidung vermindert werden. Ist die Toleranz für Kohlenhydrate eingeschränkt, so muß parallel gehend mit dieser Einschränkung der Leberglycogenbildung auch die Zuckerausscheidung vermindert werden.

geschränkte Leberglycogenbildung durch ein hinzukommendes Vielessen noch weiter zu erhöhen.

Ich will nun in der Leber verwertet wird, den Begriff der Calorientoleranz an die Seite gestellt. Je größer die Kohlenhydrattoleranz, desto größer auch die Calorientoleranz. Beide Erscheinungen, Kohlenhydrattoleranz und Calorientoleranz, sind parallel gehende Vorgänge im Stoffwechsel. Sie veranschaulichen uns, daß die

Kohlenhydrate in der Leber nicht nur als Heizmaterial und als Kraftquelle dienen, sondern daß sie eine nicht minder große stoffliche Bedeutung besitzen. Fette und gewisse Teile des Eiweißmolekuls können nur entsprechend der Leistungsfähigkeit des Pankreas, Leberglucogen zu bilden, vollständig abgebaut werden. Der leicht Diabeteskranke bildet noch so viel Leberglucogen, daß eine

Leberglucogenbildung noch so weit erhalten, daß sie genügt, um das verminderte Angebot an Kohlenhydraten in Leberglucogen umzusetzen. Die hierbei entstehende Menge Leberglucogen reicht aber nicht mehr aus, gleichzeitig eine willkürlich große Menge Fett und Eiweißsubstanzen abzubrennen. Der Patient

bildung möglich. Er hat deshalb immer große Zuckermengen und gleichzeitig Ketonkörper im Harn. Kohlenhydrat und Calorientoleranz sind durch die mangelnde Leberglucogenbildung auf eine ganz kleine Breite eingeschränkt.

Aus diesen Darlegungen ist ersichtlich, aus welchen Gründen Nahrungsbeschränkung allein zu einer Minderung der Glucosurie führen muß. Durch Einschränkung der Eiweiß- und Fettcalorien wird weniger Leberglucogen beansprucht und dadurch die durch die diabetische Störung vermindert gebildete Leberglucogenbildung

seiner im Übermaß zugeführten Eiweiß- und Fettmengen Leberglucogen. Die Inkretproduktion des Pankreas erschöpft sich durch diese Überbeanspruchung in gewissem Maße. Leberglucogen gebildet werden, das von den Fettmengen zum Abbau benötigt wird. funktionelle Insuffizienz des Pankreas muß dann in einer Zuckerausscheidung in Erscheinung treten.

Die Wichtigkeit der calorienarmen Nahrung für die Therapie des Diabeteskranken ist zwar in der neuen Auflage des klassischen Lehrbuches der Zuckerkrankheit von v. Noorden und Isaac immer noch nicht in ihrem vollen Maße anerkannt, sie kann aber auf Grund der Tatsachen nicht mehr bestritten werden.

Nach diesen Überlegungen ist die Höhe der gereichten Gesamcalorien nicht von Einfluß auf die Glucosurie, daß gereicht werden, desto mehr Leberglucogen anscheinend die Leberglucogen reichhaltig durch eine calorisches Übermaß auch einleuchtend, daß nicht nur noch erhöhtem Maße die Ketonkörper-

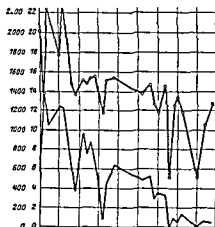
bildung durch überreichliche Ernährung mit Eiweiß- und Fettcalorien beeinflusst werden muß. Ist nicht genügend Leberglucogen vorhanden, so brennen gewisse Teile des Eiweißmolekuls und die Fettsäuren, wie wir auf S. 309 bei der theoretischen Besprechung des Mechanismus der Ketonkörperbildung gesehen haben, unvollständig ab. Es kommt zur Ausscheidung von  $\beta$ -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton. Diesen Einfluß der Gesamcalorien auf die Ketonkörperbildung sehen wir eindrucksvoll in folgender Zeichnung bei der

wir von einem schwer Diabeteskranken die aufgenommenen Nahrungscalorien und die Ketonkörperausscheidung in kurvenmäßige Darstellung gebracht haben

calorienbeschränkung ein besonderes Augenmerk auf die Einschränkung von Eiweiß oder Fettcalorien zu richten ist. Zunächst wollen wir uns der Frage zuwenden inwieweit Eiweißgaben und Fettgaben auf die Zuckerausscheidung einwirken und dann gleichzeitig die Finwirkung von Eiweiß und Fett auf die Ketonkörperausscheidung beleuchten.

Auf S. 269 haben wir ausführlich erörtert, daß eine Gluconeogenese aus Eiweiß wie man die Zuckerbildung aus Nichtkohlenhydraten nennt, in starkem Maße stattfindet. Wurde man annehmen, daß der Gesamtkohlenstoffgehalt des Eiweißes, nach Abzug des aus den Aminogruppen entstehenden Harnstoffs zur Zuckerbildung verwendet wurde, so verblieben von 100 g Eiweiß (Eiweiß = 51,8 g C und 16 g N) 45 g C = 112 g Glucose. Dieser maximale

Wert entspricht aber nicht den tatsächlichen Verhältnissen, da eine Reihe von Aminosäuren keine Zuckerbildner sind und auch nicht alle kohlenstoffhaltigen Komplexe der verbleibenden Aminosäuren für die Zuckerbildung in Betracht kommen. Die Amerikaner nehmen an, daß aus 100 g Eiweiß 80 g Zucker werden, während nach verschiedenen deutschen Autoren aus 100 g Eiweiß nur 64 g Zucker entstehen. Die theoretischen Voraussetzungen, daß durch große Eiweiß-



Einfluß des Eiweißes auf die Glucoseurie

Abb. 74 (nach Thannhauser und Tischhauser)  
— Calorien der Nahrung minus Calorien des Urinzuckers  
- - - Menge der täglich im Urin ausgeschiedenen Ketonkörper (nach v. Slyke bestimmt)

ist aber praktisch wie wir auf S. 270 gesehen haben, nicht verwertbar. Die Zuckerausscheidung nach Eiweißgaben tritt viel deutlicher in Augenschein.

wenn wir von einer bestimmten, eiweißarmen Standardkost ausgehen und dann Eiweiß zulegen. In der Tabelle Seite 333 sehen wir, wie bei dem Patienten, der vollständig entzuckert war, lediglich durch Zulage von Eiweiß wieder Zucker auftritt, der bei Überlastung mit Eiweiß bei Steigerung der Calorien durch über

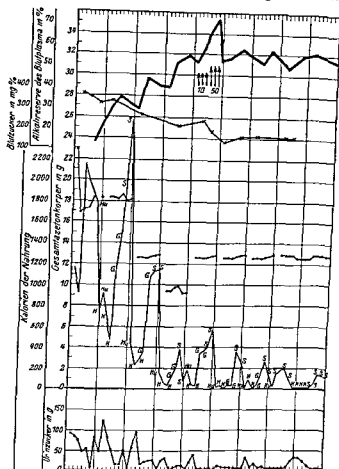


Abb 75 (nach Thannhäuser und Tischhäuser)

— Alkalireserve im Blut — Gesamtazetonkörper (bestimmt nach van Slyke) H Fastertag  
 x - x - Blutzucker A Natriumbicarbonatgabe G Gemusertag  
 - - - Calorienzahl Hu Hungertag S Strenger Tag

reichliche Eiweißzufuhr zu großer Höhe getrieben werden kann. Aus dieser Tabelle ist ferner ersichtlich, daß bei gleichbleibender Eiweißzufuhr und starker Belastung mit Fett (86,8 g Eiweiß, 213,7 g Fett) die Zuckerausscheidung lediglich durch die Caloriensteigerung weiter steigt. Der Einwand, daß die Zuckerausscheidung von Zucker durch eine Kohlenhydratbildung aus Fett kommt, ist dadurch reichliche Calc eingeschränkt.

die Zuckerausscheidung wieder stark rückgängig gemacht wird.

Aus diesem Versuch erkennt man, daß erstens Eiweißgaben die Glucosurie außerordentlich steigern, und zweitens, daß die glucosuriensteigernde Wirkung des Eiweißes durch gleichzeitige größere Fettgaben noch stärker hervortritt.

| Datum  | Calorien | Eiweiß | Fett  | Chydr | Zucker<br>g | Keton<br>körper<br>g | Zucker<br>g | Keton<br>körper<br>g |
|--------|----------|--------|-------|-------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 5 VII  | 2379.7   | 86.5   | 174.3 | 51.1  | 0           | 0.69                 |             |                      |
| 6 VII  |          |        |       |       | 5.2         | 1.09                 |             |                      |
| 7 VII  |          |        |       |       | 5.2         | 1.37                 | 16.6        | 4.34                 |
| 8 VII  |          |        |       |       | 6.2         | 1.20                 |             |                      |
| 9 VII  | 2749.5   | 86.8   | 213.7 | 51.4  | 8.3         | 2.02                 |             |                      |
| 10 VII |          |        |       |       | 14.2        | 2.59                 |             |                      |
| 11 VII |          |        |       |       | 16.8        | 1.75                 | 59.7        | 9.28                 |
| 12 VII |          |        |       |       | 20.4        | 2.92                 |             |                      |
| 13 VII | 2613.5   | 120.4  | 177.6 | 53.2  | 20.4        | 2.23                 |             |                      |
| 14 VII |          |        |       |       | 37.6        | 2.66                 |             |                      |
| 15 VII |          |        |       |       | 26.6        | 1.40                 | 127.5       | 8.43                 |
| 16 VII |          |        |       |       | 46.9        | 2.14                 |             |                      |
| 17 VII | 2938.9   | 57.1   | 206.0 | 52.4  | 9.0         | 2.08                 |             |                      |
| 18 VII |          |        |       |       | 0.5         | 3.60                 |             |                      |
| 19 VII |          |        |       |       | 0.8         | 3.96                 | 10.3        | 13.94                |
| 20 VII |          |        |       |       | 0           | 3.20                 |             |                      |

(Tabelle nach Thannhauser und Tischhauser.)

gen in die Höhe getrieben wurden und dadurch einer größeren Ketonkörperbildung als das Nahrungseiweiß annehmen ließe Vorschub geleistet würde. Nachdem die einzelnen Aminosäuren in gleicher Weise wie das ungespaltene Eiweißmolekül eine spezifisch dynamische Wirkung haben mußte auch ein Überschuß von gefütterten ketogenen Aminosäuren eine größere Menge von Ketonkörpern hervorzubringen als das Eiweißmolekül von Mann.

den im Eiweißmolekül präformierten Aminosäuren

Aus diesen ergibt sich, daß bei Diabetes das gesamte Eiweißmolekül nicht in Zucker und in Calorien-spender zerfällt. In dieser Weise wurde es erklärt, daß eine reine Eiweißnahrung beim schwer Diabetischen für den Brennstoffwechsel des Körpers ungenutzt bleibt und zur Gewährleistung der Energiezufuhr geschmolzen werden muß und auch Fettmengen

Es wäre also verständlich, daß in manchen Fällen schwerster diabetischer Störung auf diese Weise mehr Ketonkörper ausgeschieden wurden als dem gereichten Nahrungseiweiß entspricht. Diese Metabolisierung wird aber nicht durch eine



spezifisch ketogene Wirkung des Nahrungseiwisses verursacht, sondern durch Einschmelzung körpereigener Substanz

Inwieweit eine besondere Eiweißempfindlichkeit durch eine konstitutionelle Disposition veranlaßt wird, entzieht sich bisher der experimentellen

trennung, daß eine eiweißarme Kost nicht nur die Glucosurie und Ketonkörperbildung erheblich herabsetzt, sondern auch bei einer neuerlichen Zulage größerer Eiweißmengen nach einer Periode von Eiweißarmut eine bessere Ausnutzung des Eiweißes bewirkt. Diese Beobachtung ist von Petréu gemacht worden, der bei seinen Versuchen mit Hunden festgestellt hat, daß eine eiweißarme Kost zu einer Verminderung der Glucosurie und Ketonkörperausscheidung führt, die bei einer neuerlichen Zulage größerer Eiweißmengen wieder verschwindet.

Gleichsinnig mit der Glucosurie und der Ketonkörperausscheidung geht selbst die Abnahme der Eiweißmenge im Blute, so daß die ent-

zweifellos richtigen Beobachtungen für die Fiktion der Diätetik nicht ausschließen und in der Eiweißzufuhr nicht hinter dem minimalen Eiweißbedarf zurückbleiben. Petréu, der in seinen Kostverordnungen die Eiweißzufuhr fast auf den minimalen Bedarf herunderdrückt, geht hier zweifellos etwas zu weit. Wir glauben aber,

daß diese Frage eingehend untersucht, glaubt, daß tierisches Eiweiß (Casein, Serumalbumin, koaguliertes Ovalbumin, Blutglobulin, Hamoglobin, genuines Ovalbumin entsprechend der Schnelligkeit ihres Abbaues im tierischen Stoffwechsel auf die Glucosurie ungünstig wirken, und daß pflanzliche Eiweißträger weniger ungünstig auf die Zuckerausscheidung Einfluß nehmen. Petréu hat besonders auf die Tatsache hingewiesen, daß das pflanzliche Eiweiß dem tierischen vorzuziehen sei. Gegenteilige Beobachtungen stammen von Rosen,

einzelnen Eiweißarten und Casein.

da ja entsprechend der Stoffwechsellaage fast alles Nahrungseiß in Zucker und Ketonkörper übergeht. Beim leichten und mittelschweren Diabetes findet man tatsächlich, daß pflanzliches Eiweiß die Zuckerbildung nicht so sehr steigert wie das tierische. Es möge aber dahingestellt bleiben, ob das pflanzliche Eiweiß, welches meist nicht als reines Protein vorhanden ist, ebenso in den intermediären Stoffwechsel übergeht wie z. B. Casein oder Ovalbumin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Menge des Nahrungseiwisses für die Zucker- und Ketonkörperausscheidung von prinzipieller Bedeutung ist.

das niederste Maß beschränken soll während man beim leichten und mittel schweren Diabeteskranken etwas weitherziger in der Eiweißzufuhr sein kann

Einfluß der Fett-  
zufuhr auf die  
Glucosurie

zufuhr nur dann keine Erhöhung der Glucosurie zur Folge hat wenn sie nicht dauernd mit einer sehr starken calorischen Überbelastung einhergeht Findet

Glucosurie Die günstige Wirkung einer Fettzufuhr soweit sie innerhalb eines normalen

Aus dieser

Nahrungs

auf mehr Eiweißcalorien und ein Zurückgehen der Fettcalorien die Glucosurie steigert Es ist ein Hauptverdienst von Maignon Newburgh und vor allen

vu qu'il n'y a rien de plus efficace

wechsels unter verschiedenen Umständen bei Gesunden und Diabetikern fest zustellen

Nach eits erwähnt habe das Fett zu 90% und en Diese Rechnung entspricht wohl also aber im wesentlichen mit der Gesamtzahl der gereichten Calorien zusammen Das Fett wirkt nur dann in so ausgeprochenem Maße ketogen wenn gleichzeitig ein Übermaß von Calorien d h von Eiweißcalorien gereicht werden Petrón hat besonders auf diesen

spezifisch ketogene Wirkung des Nahrungserweißes verursacht, sondern durch Einschmelzung körpereigener Substanz

Inwieweit eine besondere Eiweißempfindlichkeit durch eine konstitutionelle Disposition veranlaßt wird, entzieht sich bisher der experimentellen Feststellung v. Noorden<sup>217</sup> glaubt, daß eine besondere Eiweißempfindlichkeit in Hinsicht auf die Zuckerausscheidung dadurch gegeben sei, daß die betreffenden Kranken lange Zeit sehr eiweißarme Kost genossen haben. Unsere Beobachtungen bestätigen aber die Angaben von F. M. Allen<sup>339</sup>, Joslin<sup>341</sup>, Faltz<sup>340</sup> und Petren<sup>335</sup>, daß eine eiweißarme Kost nicht nur die Glucosurie und Ketonkörperbildung erheblich herabsetzt, sondern auch bei einer neuerlichen Zulage größerer Eiweißmengen nach einer Periode von Eiweißarmut eine bessere Ausnutzung des

verständlich auch die Anhaufung dieser Substanzen im Blute, so daß die entsprechenden Blutzucker- und Ketonkörperwerte des Blutes durch Eiweißkost beim schweren Diabetiker in die Höhe getrieben werden. Man darf natürlich die zweifellos richtigen Beobachtungen für die Praxis der Diätetik nicht übertreiben und in der Eiweißzufuhr nicht hinter den minimalen Eiweißbedarf zurückbleiben. Petren, der in seinen Kostverordnungen die Eiweißzufuhr fast auf den minimalen Bedarf herabdrückt, geht hier zweifellos etwas zu weit. Wir glauben aber, daß eine Eiweißzufuhr, wie wir sie in unserer Standardkost mit 1 g pro Kilogramm Körpergewicht annehmen, ungefähr das richtige Maß einhält. Das Minimum

h. quali  
alta<sup>340</sup>,  
Casein,  
ennues  
1 Stoff  
Strager

weniger ungünstig auf die Zuckerausscheidung einfließen. Petren hat besonders auf die Tatsache hingewiesen, daß das pflanzliche Eiweiß dem tierischen vorzuziehen sei. Gegenteilige Beobachtungen stammen von Rosen,

im wesentlichen aus Fett bestehen für die Verwertbarkeit der anderen Nahrungsstoffe von geringerer Bedeutung. Die Unterschiede der Verwertbarkeit der einzelnen Eiweißarten tritt beim schweren Diabetes gar nicht in Erscheinung, da in diesem Falle der Stoffwechsel fast ausschließlich in Zucker und Ketonkörpern besteht. Hier findet man

das tierische. Es möge aber dahingestellt bleiben, ob das pflanzliche Eiweiß, welches meist nicht als reines Protein vorhanden ist, ebenso in den intermediären Stoffwechsel übergeht wie z. B. Casein oder Ovalbumin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Menge des Nahrungserweißes für die Zucker- und Ketonkörperausscheidung von prinzipieller Bedeutung ist.

suchungen von Meyerhof und Hill zeigen den Weg dieser Verwertung in der Muskulatur. Hierbei ist es noch eine offene Frage, ob der in der Muskulatur zum Abbau gelangende Zucker unbedingt die Stufe des Glucogens vorher durchlaufen muß oder ob in der Muskulatur für den weiteren Abbau eine vorherige Veresterung des Zuckers mit Phosphorsaure (Lactacidogen) genügt. In der Leber muß nach unserer Auffassung die Stufe des Glucogens durchlaufen werden, da wir in der Leberglucogensynthese nicht nur einen Stapelungsvorgang sondern einen Isomerisierungsvorgang erblicken, der durch die Synthese des Leber-

Glucogenbildung in anderen Organen in sonderheit der Muskulatur, benötigt wird, ist heute noch nicht vollständig geklärt. Es ist durchaus möglich, daß der Verwertung von Kohlenhydraten in der Muskulatur nicht unbedingt eine

Tier sehen wir, daß durch starke körperliche Arbeit ohne Nachschub durch die Nahrung der Leberglucogenvorrat schwindet und daß die Toleranzbreite des gesunden Menschen für Kohlenhydrat bei schwerer Arbeit steigt, d. h. er braucht mehr Kohlenhydrat, um die leer gewordenen Depots wieder aufzufüllen. Diese Entleerung der Leberglucogendepots beim Gesunden besagt aber nicht, daß für die Muskelarbeit vorgebildetes Leberglucogen unbedingt benötigt wird, sondern zeigt nur, daß hier der Vorrat an Zucker im Organismus für den Mehrverbrauch

Leber genau  
auch beim

einer  
ver  
den,

sondern sie sind ein Symptom, das durch die verschiedensten endogenen Bedingungen des Stoffwechsels ausgelöst werden kann. Wir möchten also glauben, daß Muskelarbeit auch beim schwersten Diabetiker geleistet und daß uns aus dieser Möglichkeit die Annahme nahegelegt wird, daß Zuckerverwertung in der Muskulatur und Zuckerverwertung in der Leber nicht gleichzusetzen sind. Die Muskulatur kann scheinbar Zucker auch verwerten, ohne daß der Zucker vorher mit Hilfe des Pankreasinsekretes die Stufe des Leberglucogens durchlaufen



ausscheidung kann experimentell nicht nur vom Boden des IV Ventrikels aus ausgelöst werden, sondern von allen möglichen sympathischen Zentralorganen. Der Hypothalamusstich von Aschner<sup>183</sup>, die Verletzung hoher gelegener, sympathischer Ganglien von H Dresel<sup>189</sup> sowie die Beobachtung von Zuckeraus-

v Noorden prägte das  
alle Formen der experime  
sympathischen Systems  
ist bereits auf Seite 288

ist immer vorübergehender mit sehr viel, der reichlich Zuckerkranken in stationärer Behandlung zu beobachten Gelegenheit hatte, kann sich an Kranke erinnern, die auf eine konstante Diät eingestellt zuckerfrei waren, bis eine

Falles bei einem Bergwerksbesitzer v G der ohne unser Wissen auf einige Stunden das Krankenhaus verlassen hatte, um an einer geschäftlichen Sitzung teilzunehmen. Am nächsten Tag brusker Anstieg sowohl der Glucosurie als auch der Ketonurie, der uns zunächst unerklärlich war, da er ohne Änderung der Diät eintrat und auch ohne Änderung der Diät wieder auf die ursprünglichen Werte zurückging. Erst später erfuhren wir von dem Delikt des Patienten, das die Aufklärung brachte.

aller dieser vorübergehenden Glucosurien mit dem Mechanismus der experimentellen, chromaffinogenen Glucosurien ist nicht von der Hand zu weisen und mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine momentane, nervös bedingte Ausschüttung

finer  
Vor-  
allerdings anders verursachte diabetogene Störung mit der chromaffinen Freisetzung und wird in einer verstärkten Glucosurie augenscheinlich. Da eine momentane Leberglycogenausschüttung beim Diabetiker viel schwerer wieder redressiert werden kann als beim Gesunden, können derartige gemüthliche oder mechanisch traumatische Erschütterungen indirekt eine länger dauernde Verschlimmerung der diabetischen Stoffwechsellaage zur Folge haben. Wenngleich wir bei einem vollständig Gesunden aus einer psychisch oder traumatisch bedingten chromaffinogenen Glucosurie niemals einen echten Diabetes mellitus

hat Inwieweit die Muskelglucogenbildung ebenfalls des Pankreasinkretes bedarf, ist noch nicht klargestellt. Zweifellos scheint aber ein zweiter Weg in der Muskulatur, der ohne Glucogenbildung zur Verwertung des Zuckers in der Muskelmaschine führt, möglich zu sein (Lactacidogenbildung), der die Muskelstätigkeit auch bei vollständigem Insulinmangel beim schwersten Diabetes noch gewährleistet.

Aus diesen Ausführungen konnte man schließen, daß der Zuckerstoffwechsel in der Muskulatur in gar keinem Zusammenhang mit dem Zuckerstoffwechsel in der Leber steht. Eine solche Annahme wäre durchaus unrichtig, da beim Gesunden wie beim Diabetiker beobachtet wurde, daß Muskeltätigkeit eine Verringerung des Leberglycogenvorrates zur Folge hat. Es scheint aber, daß für die Muskulatur das Leberglycogen nur als Vorratsstoff herangezogen wird, während dem Leberglycogen für den Leberstoffwechsel selbst eine andere Funktion obliegt. Es ist begreiflich, daß bei großer Muskulararbeit durch starke Beanspruchung des Leberglycogens als Vorratsstoff dieses seiner stofflichen Funktion entzogen wird (Acetonurie bei starker körperlicher Anstrengung). Es kann deshalb nicht wundernehmen, wenn beim Diabetiker durch starke Muskulararbeit ebenfalls Leberglycogen beansprucht wird und hier infolge der eingeschränkten Fähigkeit, neues Leberglycogen zu bilden, dieser Glycogenentzug aus der Leber andere Folgen hat als beim Gesunden. Während der Gesunde das Leberglycogen bei nachfolgender Kohlenhydratzufuhr sehr rasch wieder ersetzt, ja sogar eine übermäßige Aufnahmefähigkeit für Kohlenhydrat (Toleranzserhöhung) als vor der körperlichen Arbeit zeigt, kann der Diabetiker, je nach depot auffüllen, glycogen umgep, überschwemmen. Reicht man einem Zuckerkranken nach körperlicher An-

bildung fuhrer

Störung oder

eine leidliche

gungen ohne

Ausgedeh

L. Lichtwitz

gestellt worde,

einheitlich. Er scheint im wesentlichen vom Leberglycogenvorrat und vor allen Dingen von der der Arbeit vorausgegangenen Ernährungsperiode abhängig. Die von diesen Untersuchern in vielen Fällen bemerkte Arbeitshyperglycamie dürfte mit dem vermehrten Bedarf parallel gehen. Andererseits wurde von Burger ein Absinken des Blutzuckers nach vollendeter Arbeit beobachtet. Diese Feststellung wurden wir heute als Versuch, das Leberglycogen in der Leber wieder aufzufrischen ansehen. Das Verhalten des Blutzuckers beim Diabetiker nach Arbeit ist bei der ständigen Anhaufung von Zucker im Blute mit den Verhältnissen beim Gesunden nicht zu vergleichen. Die oben angestellten Überlegungen veranschaulichen deutlich, daß körperliche Arbeit, je nach der Schwere der Stoffwechsellaage des Diabetikers zu erlauben oder streng abzulehnen ist.

Seit der Claude Bernardschen Entdeckung der Piqure ist ein Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Nervensystem gegeben. Eine Zucker

eine Herabminderung der Gesamtoxydationen des Gesamtorganismus, die anderen eine Steigerung der Oxydationsvorgänge erschließen zu können, da mit der ungenutzten Ausscheidung von Brennstoffen ein gesteigertes Nahrungsbedürfnis (Polyphagie) parallel geht

Auch die in den letzten Jahrzehnten in umfangreichen Untersuchungen mit genauester Stoffwechselmethodik, sowohl mit direkter Calorimetrie als auch mit Gaswechseluntersuchungen durchgeführten Arbeiten, ließen diesen Widerspruch der Meinungen nicht aufklären. Obwohl heute alle Untersucher zugeben, daß bei leichten und mittelschweren Diabetikern der Umsatz normal sei, stehen auf Grund experimenteller Daten eine Reihe namhafter Autoren sich noch im Widerstreit der Meinungen gegenüber, indem die einen einen normalen Grundumsatz, die anderen einen gesteigerten Grundumsatz beim schweren Diabetiker aus ihren Untersuchungen ableiten zu dürfen. Bei schweren Diabetikern ist zuerst von Magnus Levy<sup>353</sup>, dann von Rolly<sup>354</sup>, v. Noorden<sup>355</sup> und Leimdorfer<sup>357</sup>, Grafe und Wolff<sup>358</sup> und in letzter Zeit, in besonders

deutlicher Weise von Joslin<sup>359</sup> eine Erhöhung des Sauerstoffumsatzes festgestellt worden. Benedict und Joslin bestimmten den Grundumsatz von Diabetikern auf der Grundlage der Wärmebildung von 13–15%

Falta<sup>360</sup>, der eine Reihe von Versuchen von Benedict und Joslin mitmachte, unterzieht die Berechnung der amerikanischen Autoren einer Kritik, in der er als Hauptmoment die Schwierigkeit der Beschaffung von gesunden Vergleichspersonen hervorhebt. Zweifellos sind die Umsatzverhältnisse, die aus einer Reihe von Teilprozessen im intermediären Stoffwechsel resultieren, bei einem mageren Schwerdiabetiker und einer gesunden, gleich mageren Versuchsperson tatsächlich nicht vergleichbar. Auch ein so erfahrener Gaswechseluntersucher wie Lusk erhebt gegen die Berechnungsweise und die Versuchsergebnisse von Benedict und Joslin ähnliche Einwände. Der Einwand von Falta, daß vorausgegangene starke Eiweißernährung die Umsatzerhöhung beim Diabetiker hervorrufen könne, hat zweifellos eine gewisse Berechtigung, zumal die Umwandlung von Eiweiß in Zucker noch zu der spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes hinzukommt. Für besonders bedeutungsvoll aber dürfen die Untersuchungen von Allen und Du Bois<sup>361</sup>, besonders aber von Du Bois<sup>362</sup>, angesehen werden, die zu gegenteiligen Resultaten als die oben angegebenen Forscher hinsichtlich der Umsatzsteigerung beim schweren Diabetiker gekommen sind. Du Bois berechnet nach seiner Formel den Stoffumsatz auf die Oberfläche und findet bei keinem der von ihm untersuchten schweren Diabetiker eine Stoffwechselsteigerung, im Gegenteil, der Grundumsatz war bis zu 30%

von  
die  
%

also innerhalb der bei normalen Menschen gefundenen Grenzen.

Man konnte Du Bois

Kranken ausgeführt werden.

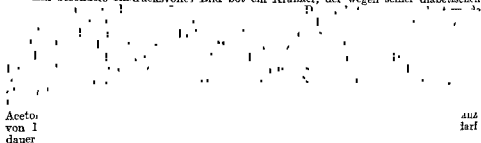
Unterernährung stattgefunden hat. Durch diese Unterernährung soll eine gewisse Anpassung an einen niederen Grundumsatz nach v. Noordens Ansicht stattfinden. Obgleich man festhalten soll, daß der Calorienfaktor mit weichendem Körpergewicht immer gleich bleibt, wie wir in unserem einleitenden Kapitel bereits betont haben, so ist immerhin ein endokriner Anpassungsmechanismus möglich. Die Inkretproduktion der Schilddrüse, wie auch aller anderen endokrinen Drüsen wird durch Zurückgehen ihres Gewichtes, d. h. des Gewichtes des sekretorischen Parenchyms, heruntergehen und dadurch sich dem weichenden Bedürfnis anpassen können. Es ist aber kein Grund vorhanden, anzu-



entstehen sahen, so ist doch zuzugeben, daß bei einer vorhandenen diabetischen Störung evtl. auch nur bei einer vorhandenen diabetischen Disposition (insulare Minderwertigkeit) eine auf dem Wege des Sympathicus bedingte Ausschüttung des Leberglycogenvorrates die diabetische Störung erheblich verschlimmern oder bei vorhandener Disposition eine diabetogene Störung offenkundig machen kann.

In der älteren Literatur findet sich in den Darstellungen des Diabetes mellitus die Angabe, daß akute fieberhafte Erkrankungen die Glucosurie mildern. Bei den von mir beobachteten Kranken kann ich mich nicht eines Kranken erinnern, der bei hinzutretender Infektion oder bei Erhöhung der Körpertemperatur eine Minderung der Glucosurie aufgezeigt hätte. Das Gegenteil dieser älteren Angaben ist richtig, Infektion und Fieber steigern immer die Zuckerausscheidung, allerdings unter der Voraussetzung, daß die Nahrung vor und nach dem Fieber die gleiche bleibt (L. Mohr<sup>353</sup>, Naunyn<sup>358</sup>, Stäubli<sup>354</sup>). Die diabetische Störung, auch wenn sie noch so leicht ist, kann durch hinzutretendes Fieber, besonders bei schweren Allgemeininfektionen, plötzlich ein schwereres Bild zeigen.

Ein besonders eindrucksvolles Bild bot ein Kranker, der wegen seiner diabetischen



Während der letzten Influenzaepidemie erlebten wir wiederholt bei Diabetikern, die wir jahrelang kannten, bei geringem Fieberanstieg eine außerordentlich hohe Höhe der Zuckerausscheidung. Wir sahen aber gerade bei Influenzakeranken keinen dauernden Schaden in Gestalt einer persistierenden, verminderten Toleranz. Nach überstandener Influenza zeigten die von uns beobachteten Kranken wieder die frühere Stoffwechsellage.

Über die Ursache dieses eindeutigen Einflusses akut fieberhafter und infektiöser Prozesse auf die Zuckerausscheidung können wir keine sicheren Angaben machen. Es wäre zu untersuchen, ob pankreasdiabetische Hunde (Sandmeyer Diabetes), die durch Halsmarksschnitt ihrer Temperaturregulation beraubt sind, auf Infektionen eine Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage zeigen. Es scheint bisher eben noch ganz ungeklärt, ob die Verschlechterung der Stoffwechsellage durch das Fieber, im Sinne einer Umsatzsteigerung, oder durch Toxine, welche Leber und Pankreas schädigen konnten, verursacht wird.

Für die Praxis ist jedenfalls die Tatsache der Verschlechterung der Stoffwechsellage des Diabetikers durch das infektiöse Fieber von prinzipieller Bedeutung und erheischt die größte Aufmerksamkeit des Arztes, da er plötzlich sich einer vollständig geänderten Stoffwechsellage gegenübergestellt sieht und sein therapeutisches Handeln momentan umstellen muß.

Durch die Zuckerausscheidung, die beim schweren Diabetes nicht nur durch Infektionen, sondern auch aus körpereigenem Eiweiß resultiert, ist oft zu Verlust. Betrachten wir geleiteten Überlegungen historisch, von ungenutzten Nahrungsstoffen

Einfluß von  
fieberhaften Er-  
krankungen auf  
die Glucosurie

Aceto:  
von 1  
dauer

Zeit  
lauf

Nahrungsbedarf  
und Grund-  
umsatz beim  
Diabetes

zugefu-  
gehen  
die au-  
so glau

deutigere in der von Grafe und Wolff<sup>228</sup> wie durch Lauritzen<sup>229</sup> fest  
 gestellten Ausscheidung von Kreatin zu erblicken ist. Der erhöhte endogene  
 Umsatz sondern lediglich  
 nach den neueren Unter  
 der Adenosinphosphorsäure  
 In  
 das man  
 gefunden  
 hat. So interessant der Befund der Erhöhung der endogenen Harnsäureaus  
 scheidung und der Kreatinurie beim schweren Diabetes ist, dürfte es doch nicht  
 erlaubt sein ihn gleichsinnig mit einem erhöhten N Umsatz zu deuten.  
 Die Beobachtungen über den N Umsatz beim schweren Diabeteskranken

sie bei Gesunden nur unter allerscharfsten Bedingungen erreicht werden. Diese

und in manchen Fällen sogar eine N Retention. Auf der breiten Basis der jetzt  
 vorliegenden Erfahrung darf man wohl ohne Bedenken von der früheren Übung  
 den Diabetikern reichlich Eiweiß zu geben abgehen ohne dabei Gefahr zu  
 laufen einem durch die diabetische Störung bedingten irrtümlich angenom  
 menen erhöhten Eiweißumsatz Vorschub zu leisten.

## I

die Fettsäuren

Fett im Rah

men einer calorienarmen Ernährung wie sie auch S. 393 gefordert wird als  
 den gangbaren Brennstoff für den Diabetiker ansprechen. Die Ketonkörper  
 bildung aus Fett tritt in den Hintergrund sofern die Gesamtkalorien niedrig  
 und das Eiweiß auf ein Mindestmaß beschränkt gehalten werden. (Die theore  
 tischen Überlegungen (Calorientoleranz) s. S. 323. Dort ist auch der Einfluß  
 der Nahrungsmengen und der einzelnen Nahrungsbestandteile auf die Keton  
 körperausscheidung abgehandelt.)

Durst vermehrte Wasseraufnahme und Polyurie sind die Kennzeichen der  
 diabetischen Störung die dem Kranken selbst frühestens zum Bewußtsein  
 kommen. Die tägliche Harnmenge kann in schweren Zuständen 10—20 l be  
 tragen. 5—1 l werden auch bei leichten Diabetikern bei williger Kost beobachtet.

Der Wasserha  
 halt beim Dia  
 betes

nehmen, daß eine dauernde Unterernährung eine durch die Krankheit selbst bedingte Stoffwechselsteigerung ist. Wenn auch ein Grundumsatzes wurde, so wird doch die Grundumsatzsteigerung um sollte sie gerade bei sie wirklich hoch durch die Autoren beim schweren Diabetes eine größere Sauerstoffzehrung fanden als bei der gleichgewichtigen normalen Versuchsperson, so ist doch zu bedenken, daß die größere Sauerstoffzehrung durch Umwandlung sauerstoffarmer Verbindungen in sauerstoffreiche (Fettsäuren in  $\beta$  Oxybuttersäure, Eiweiß in Kohlenhydrat) hervorgerufen ist. Es ist daher wohl begreiflich, daß manche Untersucher bei reichlich ernährten Diabetikern hohe Sauerstoffzehrung fanden, es scheint aber fraglich, ob man die erhöhte Sauerstoffzehrung im Sinne einer Steigerung der Oxydationsvorgänge verwerten darf.

Sicherlich wird es Diabeteskranke geben, bei denen eine gleichzeitig vorhandene thyreogene Störung den Umsatz steigert, es widerspricht aber durchaus unseren bisherigen Kenntnissen endokriner Korrelation, wenn v Noorden<sup>317</sup> auf Grund der Eppingerschen Untersuchungen<sup>363</sup> annimmt, daß durch Minderung der pankreatischen Funktion beim Diabeteskranken an und für sich eine Überwertigkeit der Stoffwechselsteigerung als durch einen bedingt ansehen möchte.

#### Überblickt

Befunde, so gehen alle Untersuchungen darin einig, daß bei leichten und mittelschweren Diabeteskranken eine Erhöhung des Grundumsatzes nicht vorliegt bei schweren Diabeteskranken wurden Steigerungen, die über die Fehlergrenzen hinausgehen, beobachtet, während andere Untersucher normalen und sogar unterwertigen Grundumsatz fanden. Bei Würdigung der einzelnen Versuche mochten wir aber doch den Untersuchern (Allen und Du Bois<sup>361 362</sup>, Falta<sup>360</sup>, Wilder, Boothby und Beeler<sup>364</sup>) die aus ihren Untersuchungen mit einwandfreier Berechnung keine Erhöhung des Grundumsatzes auch beim schweren Diabetiker fanden, beistimmen.

Aus der Tatsache, daß die Gesamtumsätze bei dem Diabetiker nicht erhöht sind, kann schon der Wahrscheinlichkeitsschluß abgeleitet werden, daß auch die Eiweißzersetzung soweit sie nicht durch Übergang von Eiweiß in Zucker oder durch Unterernährung bedingt ist, keine Steigerung erfährt. Die älteren Angaben, welche von einer Azoturie sprechen, sind darauf zurückzuführen, daß in früheren Zeiten den Diabetikern ein Übermaß von Eiweiß gereicht wurde, wodurch die Ausscheidung der Stickstoffausscheidung nicht wurde. Ist bei diesen Beobachtungen nicht festzustellen, daß die Azoturie als lediglich alimentär bedingt ansehen kann. Steigerung des N Umsatzes in experimentellen Arbeiten.

der N Ausscheidung im schwersten Koma (R H Gejelin und E F Du Bois<sup>360</sup>) in diesem Sinne deuten konnte, obgleich ausgezeichnete Untersucher, wie Magnus Levy, angeben, daß bei ihren Komakranken eine derartige N Mehrausscheidung nicht in Erscheinung trat. Dieser Widerspruch dürfte jedenfalls einen immerhin möglichen toxischen Eiweißzerfall bei der komatösen Vergiftung als nicht durchaus regelmäßige Erscheinung gelten lassen. Auf einen gesteigerten Zellerfall weisen allerdings zwei Beobachtungen hin, von denen die eine Beobachtung der von v Noorden<sup>366</sup> zuerst angegebene und von Fr Müller<sup>367</sup> bestätigt wurde, die andere, vielleicht noch ein

Einfluß von Eiweiß und Fett auf den Gesamtumsatz

zu merkwürdigen Gewichtsschwankungen, die sich zunächst in einer Abnahme von 1—2 kg äußert, bis es zu einem stationären Zustand von richtiger Wasseransammlung in den Gewebsräumen, zu Ödemen, kommt. Die Tendenz zur Wasserretention findet man gerade bei stark abgemagerten Diabetikern. Es

gewisse Hinweise gegeben. Seit Widal und gleichzeitig H. Strauß auf die

Gewebe liegen, verursacht zu sein. Freilich kann es auch unter diesen Umständen nur zu einer Wasserretention kommen, wenn gleichzeitig reichlich Kochsalz vorhanden ist. Zuerst soll beim Diabetiker eine trockene Retention von Kochsalz statthaben. Das Kochsalz soll nach R. Meyer, Bischoff und F. Günther<sup>272</sup> durch die molekular gelöste Glucose in den Säften aus dem gelösten Zustand verdrängt und durch die trockene Retention des Kochsalzes die Vorbedingung für das Ödem geschaffen werden. Eine trockene Retention hatte nach diesen Autoren eine Hypochlorämie zur Folge. Wir konnten aber, entgegen dieser Auffassung, bei oedematösen Diabetikern fast immer Hyperchlorämie, manchmal normalen Kochsalzgehalt, aber nie verminderten Kochsalzgehalt des Blutes feststellen. Diese Beobachtung widerspricht einer trockenen Kochsalzretention. Zum Zustandekommen des Ödems muß außer dem Vorhandensein von Kochsalz noch ein zweiter Faktor hinzukommen, der nicht, wie beim nephritischen Ödem,

W. B<sup>273</sup>, in der Niere, auf diesen Faktor, der die verschiedenen klinischen Beobachtungen<sup>274</sup> sehen

viele Untersucher beim Diabetiker nach Hafer- und Kohlenhydrattagen

wenn h beim nicht

Man möchte e als doch das Falta<sup>275</sup> wies im Kochsalz

für die Ödem-Entstehung beim Diabetiker verantwortlich zu machen sei, indem er zeigte, daß auch bei kochsalzfreier Nahrung, wenn man Natrium bicarbonicum gereicht wird, schwinden die meisten diabetischen Ödeme. Anstatt Natrium bicarbonicum, so er

Wir konnten diese Beobachtung noch dahin ergänzen, daß wir Diabetikern bei

sich in dem hohen spezifischen Gewicht ausdrückt. Der Tagharn ist in der Regel als der Nachtharn reichlicher als der Nachtharn und hinsichtlich ihres Zuckergehaltes Urins zurückgeblieben.

genen auf eine Verschleppung der diabetischen Störung hindeuten und hinsichtlich der Entzuckerung ungünstig zu beurteilen sind. Verschleppte Fälle sind aber durch die Aufklärung des Publikums über die Symptome des Diabetes seltener geworden, so daß die Noordensche Angabe, die er aus seinem einzigartigen Material schöpfen konnte, von anderen Seiten nicht gewürdigt werden konnte.

Nach einer geregelten Kost schwinden Durst und Polyurie in der Regel sehr rasch. Durch nichts kann dem Patienten die Notwendigkeit der diätetischen Behandlung deutlicher vor Augen geführt werden, als gerade durch das Zurückgehen des Durstes und seiner Folgeerscheinungen. Das zeitliche Zusammenreffen der Aufdeckung des Diabetes mit dem Eintreten der Polyurie macht es bei den meisten Kranken wahrscheinlich, daß Polyurie und Glucosurie zusammengehören. Wir wissen aber aus den Erfahrungen beim experimentellen Pankreasdiabetes, daß Hunde, die, infolge von Pankreasresten, nur gering oder gar nicht

zeigen  
bei den

dauert. Wahrscheinlich sind das Kranke, bei denen eine grobe Vasomotorik besteht und bei denen die Diurese als vasomotorische Übererregbarkeit, trotz der Entzuckerung, bestehen bleibt. Andererseits beobachtet man beim Altersdiabetes Kranke, bei denen eine nicht unerhebliche Zuckerausscheidung besteht, ohne daß es zu einer vermehrten Wasserausscheidung kommt.

Peter Frank hat diese Krankheitszustände der Zuckerharnruhr ohne Polyurie bereits im Anfang des vorigen Jahrhunderts beobachtet und sie mit dem Namen „Diabetes decipiens“ belegt. Besonders bei älteren Personen mit leichter Sklerose der Nierengefäße sind hohe Zuckerausscheidungen ohne gleichzeitige Vermehrung der Wasserausscheidung nichts Seltenes, dabei besteht hoher Blutzucker.

Konzentration des Harnzuckers, ein Trick, der in manchen Badeorten benutzt wird, um dem Kranken, der nur auf den Prozentgehalt des Urins und nicht auf die absolute Zuckermenge des Urins geistig eingestellt ist, eine Besserung seines Zustandes vorzutauschen.

Wassereinnahme und Wasserabgabe halten sich beim schweren Diabetes nicht immer das Gleichgewicht. Obgleich durch die Notwendigkeit, den sich in den Geweben anhaufenden Zucker aus dem Körper zu entfernen, eine verstärkte Wasserausfuhr durch die Nieren eintritt, die eine geringere Abdunstung von der Körperoberfläche zur Folge hat, kommt es trotzdem bei manchen schwer Erkrankten zur Wasserretention in den Geweben. Die diabetischen Individuen haben in der Regel aus diesem Grunde eine trockene Haut. Schwitzen fällt

zeitig Erscheinungen von seiten der Haut, Furunculose, intertriginöses Ekzem, Schmerzen in der Muskulatur, die meistens neuritischer Art sind, Störungen

Glucosurien nicht als eine diabetische Störung zu bewerten. Je mehr man aber Gelegenheit hat, diese Kranken in späteren Lebensabschnitten wieder zu sehen, sieht man fast immer eine dauernde diabetische Störung sich entwickeln. Ausgenommen sind nur vereinzelte Fälle, die durch ihren niederen Blutzucker (auch nach Belastung) erweisen, daß die Störung nicht insularer Natur ist. Besonders bei Patienten aus Diabetikerfamilien, die aus Fürsorge sich noch

noch zum mindesten zeitlich stark verschieben. Über die Zuckerbelastung mit gleichzeitigem Verfolgen der Blutzuckerkurve aus diagnostischen Gründen bei

Über allen Patienten diabetischer Familien sehen. Sehr oft ist eine

geschichte kennt und hier rechtzeitig schwerwiegende Fehler der Diätetik vermeidet.

Man hat früher einen mageren und einen fetten Diabetiker unterschieden, wobei der magere immer als der gefährdetere galt. Dieses ist in den meisten Fällen richtig. Der magere Diabetiker — das sehen wir hauptsächlich bei Jugendlichen — hat seinen Diabetes durch eine ererbte Minderwertigkeit des insularen Organes, während der fette Diabetiker recht oft die Funktionschwäche seines

Konstitutions-  
Typus

gesehen haben (S. 331) das insulare Organ dadurch, daß beim Abbrennen großer Fett- und Eiweißmengen gleichzeitig Leberglycogen beansprucht wird. Bei dauernder Vollerz kann auf diese Weise eine Schwächung der Funktionsbreite des insularen Organes und dadurch ein Diabetes hervorgerufen werden. Der Zusammenhang von Fettsucht und Diabetes dürfte durch diese Überlegungen



zeitig Erscheinungen von seiten der Haut Furunculose intertriginöses Ekzem  
Schmerzen in der Muskulatur die meistens neuritischer Art sind Störungen

spanne früher als die ersten Symptome einsetzt Sehr oft sieht man bei Kranken

(auch nach Belastung) erweisen daß die Störung nicht insularer Natur ist  
Besonders bei Patienten aus Diabetikerfamilien die aus Fursorgo sich noch  
im vollständig symptomlosen Zustand offers den Harn untersuchen lassen finden  
wir derartige transitorische Glucosurien Bei diesen Kranken weist die Familien-  
anamnese darauf hin daß die Glucosuria ex amylo oder e saccharo vorüber-  
gehender Art nichts anderes ist als eine zeitweise Funktionschwäche des insularen  
Organes Aus diesem Grunde sollte man auch ganz allgemein vorübergehende Glucos

gleichzeitigem Verfolgen der Blutzuckerkurve aus diagnostischen Gründen bei  
r dia  
über  
erwor

zu u d so u it beob tigt man bei Infektionskrankheiten mit hohem  
Fieber allen Patienten diabetischer Familien sachen Sehr oft ist eine

Man hat früher einen mageren und einen fetten Diabetiker unterschieden Konstitutionel  
wobei der magere immer als der gefährdetere galt Dieses ist in den meisten Fällen Typen  
richtig Der magere Diabetiker — dies sehen wir hauptsächlich bei Jugend-  
lichen — hat seinen Diabetes durch eine ererbte Minderwertigkeit des insularen  
Organes während der fette Diabetiker recht oft die Funktionschwäche eines  
insularen Organes durch übermäßige Nahrungszufuhr selbst verschuldet

des insularen Organes und dadurch ein Diabetes hervorgerufen werden Der  
Zusammenhang von Fettsucht und Diabetes dürfte durch diese Überlegungen



kochsalzfreier Kost eine Zulage von 10—15 g Calciumchlorid gaben und kein Wasserretention auftreten sahen, während bei den gleichen Kranken, die gleiche Menge Kochsalz oder ein Gemisch von Kochsalz mit Natrium bicarbonicum Odeme erzeugte. Wir mochten daher Falta bestimmen, daß das Kation  $\text{Na}^+$  gleichgültig mit welchem Anion es zu einem Salz zusammentritt, die hydropigene Wirkung verursacht. Ungeklärt bleibt trotzdem der Mechanismus der Erscheinung, da das Anion  $\text{Na}^+$  beim Gesunden diese Wirkung nicht auslöst. Es erscheint durchaus möglich, daß die Verschiebung im Mineralmilieu, welche in der Relation der Kationen in den Gewebsflüssigkeiten bei einseitiger Ernährung und auch bei schwerer diabetischer Störung eintritt, bei einem Vorherrschen von  $\text{Na}^+$  Ionen, gleichviel an welches Anion sie gebunden sind, eine Ödembereitschaft des Gewebes auslöst.

Für die Beurteilung der Kranken ist das Auftreten von Odemen kein schlimmes Zeichen, da die Ödeme sofort nach Kochsalz oder Natriumbicarbonicum Entzug verschwinden. Es ist merkwürdig, wie rasch gerade das diabetische Ödem nach Kochsalzentzug ausgeschwemmt wird. Für die Praxis ist es jedoch wichtig, zu wissen, daß man bei einseitiger Ernährung, bei Hafer und anderen Kohlenhydrattagen, die Kochsalzzufuhr auf ein Minimum herabdrücken muß, um nicht eine Wasserretention zu verursachen. Hafer oder Mehlfurche an sich ohne Kochsalz machen keine Ödeme.

Öder  
beste

der Wasserretention und Odementstehung beim schweren Diabetes mellitus gleichsinnig zu deuten versucht.

Die Beeinflussung des diabetischen Ödems durch Diuretica, sowohl der  $\text{Na}^+$  als auch der  $\text{Cl}^-$  Ionen, ist durchaus ungewissen, da die Ausscheidung

der retinierten Flüssigkeit zur Folge hat.

Verlauf des Diabetes mellitus  
Beginn und Bewertung transitorischer Glucosurien

Obgleich gewisse Kennzeichen sich bei sehr vielen Diabeteskranken immer wieder feststellen lassen, so ist das Bild der diabetischen Erkrankung ein so vielseitiges und jeder Kranke w

Der Beginn

meisten Kranken

sichung durch

die in fachärztliche Behandlung kommen. Das Einsetzen der diabetischen Störung in akuter Weise mit Abmagerung und schweren Allgemeinsymptomen

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

stärkste, wie dauer, meistens

Diabetikern, je nach der Stoffwechsellage, Kohlenhydrate mit Insulin geben. Die Übergänge von der mittelschweren zur schwer diabetischen Störung sind fließend.

halbwegs arbeitsfähig zu erhalten. Man verordnete, wie eben besprochen, eine „Schaufelkost“ und suchte bei den ganz schweren Kranken durch zwischen geschaltete, vollständige Hungertage die Stoffwechsellage zu bessern. Man mußte die Nahrungszufuhr calorisch unterwertig halten, um die Ketonkörperbildung zu meistern. Für diese Kranken ist die Entdeckung des Insulins ein Segen, denn nur durch dauernde Insulingaben vermögen wir den schweren

Coma  
diabeticum

mit Kreislaufinsuffizienz,

2 das typische, dyspnoische Coma diabeticum und

3 das atypische Koma des Diabetischen.

Für die erste Form, den komatösen Kollaps, gibt Naunyn<sup>388</sup> eine außerordentlich charakteristische Krankengeschichte.

Kreislauf  
schwäche beim  
Coma  
diabeticum  
Diabetischer  
Kollaps

„38jährige, in besten Verhältnissen bequem lebende Dame, aus nervös veranlagter Familie stammend und selbst an mancherlei Launen und Vorurteilen leidend. Seit 20 Jahren verheiratet, acht Entbindungen blühend und von tadelloser Gesundheit, keine Organ-

Diese Krankengeschichte konnte ich durch weitere ergänzen, von denen eine besonders eindrucksvoll ist.

verständlich sein. Es wäre aber sicherlich unrichtig die diabetische Erkrankung bei jedem fetten Individuum auf diese Weise zu erklären. Sicher gibt es eine große Zahl von Fettleibigen bei denen in gleicher Weise wie bei den mageren Individuen ererbte Funktionsschwäche des insulinären Organes für die Erklärung ihrer diabetischen Erkrankung heranzuziehen ist. Im allgemeinen aber glaube ich daß die günstigere Beurteilung der diabetischen Störung verstandlich ist verschiedene Art der Entstehung der diabetischen Störung verstandlich ist. Man muß sich hüten aus derartigen für manche Fälle zutreffenden Umständen eine Regel zu machen. Inwieweit die diabetische Störung bei Männer oder Frauen günstiger zu beurteilen ist kann man trotz ausführlicher Beobachtungen von H. Elias und G. Singer<sup>34</sup> E. P. Joslin<sup>35</sup> nicht mit Sicherheit sagen. Die Auffassung daß der weibliche Diabetes prognostisch ungünstiger ist erscheint durchaus nicht begründet. Vielleicht hat Nordens<sup>217</sup> recht wenn er glaubt daß Frauen die im Haushalt tätig sind nicht so sehr auf sich achten als Männer die eine bestimmte Kost um die sie sich nicht zu kümmern brauchen vorgegesetzt bekommen.

Die alte Beurteilung der Diabeteskranken als leichte mittelschwere und schwere Fälle ist meines Erachtens nach durchaus gerechtfertigt. Sie entspricht der auf S. 323 geforderten Standardisierung der Stoffwechsellage jedes Diabeteskranken (s. dort über das Vorgehen nach durchaus gerechtfertigt. Sie entspricht als leichte Diabetiker bezeichnet man diejenigen Kranken die auf Ein

schränkung der Kohlenhydrate im Harn den Zucker verlieren und im Blute eine normale Zuckerkonzentration bekommen. Gerade diese Kranken bedürfen dringend der Überwachung durch den Arzt. Hier ist durch eine dauernde Kohlenhydratschränkung das Fortschreiten des Leidens zu meistern. Bei diesen Kranken ist eher eine zu strenge Vorschrift als ein nachlässiges Gehenlassen mit dem Troste daß es nur Spuren von Zucker sind die im Harn erscheinen angebracht. Weder aus dem Blutzucker noch aus dem Harnzucker läßt sich die Berechnung ableiten bei den leichten Fällen eine günstige Prognose zu stellen. Es ist Pflicht jedes gewissenhaften Arztes gerade die leichten Diabeteskranken auf die Wichtigkeit der Einhaltung einer geregelten Kost hinzuweisen. Die Neigung mancher Patienten das Jahr über wilde Kost zu essen und lediglich 14 Tage bis 3 Wochen im Jahr in einem Badeort durch Trinkkuren für ihr Leiden etwas zu tun muß durch Aufklärung über den Wert der Diätetik und über das geringe Heilvermögen derartiger Trinkkuren bekämpft werden. Besonders bei jugendlichen Patienten muß man die Zügel straff halten. Über den sog. Diabetes innocens Jugendlichen soll später noch gehandelt werden. Zweifelloso gibt es Kranke bei denen die Störung harmlos und stationär bleibt. Diese Ausnahmen sollen aber nicht dazu führen den leichten Diabetes nicht ernst zu nehmen. Durch regelmäßige Kontrolle sei es durch Belastungsproben oder Blutzuckerbestimmungen muß man sich über den Stand der Erkrankung und über den Erfolg der diätetischen Verordnungen orientieren. Es möge schon hier gesagt sein daß die Insulinbehandlung bei den leichten Diabeteskranken nicht nur aus didaktischen sondern auch aus atologischen Gründen nicht indiziert ist. Eine dauernde Schonung des Inselorganes durch Gewährung von Kohlenhydraten in welchem der Patient bei vollständigem Kohlenhydrat Stadium der Erkrankung in welchem der Patient bei vollständigem Kohlenhydrat entzug zwar zuckerfrei wird aber gleichzeitig die Ausscheidung von Ketonskörpern in starker Weise einsetzt. In diesem Zustande sind die Kranken nur bei starker Einschränkung der Gesamtaufnahme und gleichzeitiger Eiweißbeschränkung zuckerfrei zu bekommen. Will man hier die Behandlung rein diätetisch durch

die aus dem Koma durch Insulin gerettet werden, mehrere Tage, nachdem bereits die Zucker- und Ketonkörperausscheidung geschwunden sind, noch anhält.

Zweifellos kommt beim schweren Diabetiker eine Insuffizienz des Kreislaufs vor, ohne daß sich die Symptome des klassischen Komats, Dyspnoe und Benommenheit, einstellen. Diese Form des diabetischen Kollapses, wie ihn Naunyn im Anschluß an Frerichs bezeichnet, sind aber außerordentlich selten, während die Kreislaufinsuffizienz als Teilerscheinung des klassischen dyspnoischen Komats sehr häufig und immer als tödlich anzusehen ist.

Das typische  
dyspnoische  
Coma diab-  
eticum

Nichts verrät, daß die Luft auf dem Wege zu oder aus den Lungen auch nur das geringste Hindernis zu überwinden habe — der Thorax erweitert sich nach allen Richtungen den vollkommenen Inspirationen folgen ebenso vollkommene Expirationen, es fehlt jede Blutstauung in den Halsvenen, jede Cyanose. Diese große Atmung war ferner in der Regel zugleich beschleunigt. Der Kontrast der allgemeinen Schwäche mit der Stärke der respiratorischen

Beziehungen zur Ketonurie wiesen als erste Petters<sup>338</sup> und Kaulich<sup>338</sup> hin. Im Anschluß an die Naunynsche Schule wurde das Koma auf eine Acidose des Organismus zurückgeführt (s. S. 318).

Heute wissen wir, daß das Koma nicht durch eine Sauerung des Blutes verursacht ist, sondern daß wahrscheinlich der primäre Anstoß zur Auslösung des Komats durch einen plötzlichen oder allmählichen Zusammenbruch der

leitsymptome, Aceton- id die Folge, nicht die kann bei geringer wie bei starker Zuckerausscheidung erfolgen. Es ist merkwürdig, daß die komatösen

und der enormen Steigerung der Ketonkörperbildung gefolgt sein (s. Kurve Abb. 76).

Im Gegensatz zum plötzlichen Koma sehen wir bei schweren Diabeteskranken die Stoffwechsellaage sich allmählich verschlechtern, so daß, trotz ärztlicher Überwachung, der Patient in das Koma hineinkommt. Der Ausbruch der

dann die tiefe Atmung ein. Es kann bei diesen Anfangssymptomen bleiben, wenn der Arzt die Situation erkennt und sofort mit großen Insulindosen ein schreitet (s. Therapie des Komats, S. 427). Geschieht dies nicht, so geht die tiefe, große Atmung weiter, und es tritt unter anfänglichen Aufregungszuständen Benommenheit ein. Der Kranke liegt dann im Zustande der komatösen Benommenheit ruhig da, meist mit geschlossenen Augen und weit offenem Mund.

Tabelle (nach Lauter und Baumann<sup>79</sup>) E F 40 Jahre 59,4 kg 171 cm

| Datum                 | Zeit             | Min Vol in l | Schlag Vol in cem | Puls | Blutdruck in mm Hg | Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz % | O <sub>2</sub> pro Min in cem | CO <sub>2</sub> pro Min in cem | Respir Quotient | Atem Vol in l pro Min | Atemtiefe l pro Min | Gesamt acetone pro Tag in g | Harn zucker pro Tag in g | Bemerkungen  |
|-----------------------|------------------|--------------|-------------------|------|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--|
| A Erste Versuchsreihe |                  |              |                   |      |                    |                                      |                               |                                |                 |                       |                     |                             |                          |  |
| 25 IX 1926            | 11 <sup>05</sup> | 3,32         | 37,5              | 88,5 | 110/70             | 5,71                                 | 190                           | 157                            | 0,82            | 7,1                   | 0,508               | 18,6                        | 36,0                     | Prakmatos Große Atmung Pat reagiert kaum auf Anruf                                   |
| 12 XI                 | 17 <sup>00</sup> | 7,09         | 104               | 76,5 | 130/80             | —                                    | —                             | —                              | —               | 5,8                   | 0,445               | —                           | 3,5                      | Nachdem Pat seit mehreren Wochen auf Diät eingestellt ist                            |
| 15 III 1927           | 10 <sup>00</sup> | 7,78         | 105               | 74   | 145/110            | 3,19                                 | 247                           | 180                            | 0,73            | 7,0                   | 0,500               | 6,08                        | 66,5                     | Ab heute kein Insulin mehr   |
| 16 III                | 9 <sup>00</sup>  | 8,32         | 102               | 81   | —                  | 3,43                                 | 286                           | 184                            | 0,64            | 7,5                   | 0,624               | 20,6                        | 48                       | Pat klagt über Kopfschmerzen   |
| 17 III                | 7 <sup>30</sup>  | 6,93         | 75,8              | 92   | —                  | 3,22                                 | 225                           | 187                            | 0,83            | 12,5                  | 0,805               | —                           | —                        | Pat ist somnolent, erbricht und läßt unter sich, Puls noch kraftig                   |
| 17 III                | 7 <sup>45</sup>  | —            | —                 | —    | —                  | —                                    | —                             | —                              | —               | —                     | —                   | —                           | —                        | 100 Einheiten Insulin intravenös, 100 Einheiten subcutan Trinken von Himmelsbeersaft |
| 17 III                | 10 <sup>15</sup> | 4,15         | 37,4              | 111  | —                  | 7,68                                 | 318                           | —                              | —               | 9,0                   | 0,600               | —                           | —                        | Status idem, Puls aber sehr schlecht   |
| 17 III                | 12 <sup>00</sup> | —            | —                 | —    | —                  | —                                    | —                             | —                              | —               | —                     | —                   | —                           | —                        | 50 Einheiten Insulin subcutan  |
| 17 III                | 16 <sup>00</sup> | 5,72         | 59,5              | 96   | —                  | 5,02                                 | 289                           | 170                            | 0,59            | 7,3                   | 0,540               | —                           | —                        | Kein Erbrechen mehr, starke Kopfschmerzen, nicht mehr somnolent                      |
| 18 III                | 9 <sup>00</sup>  | 7,34         | 73,4              | 100  | —                  | 2,85                                 | 210                           | 150                            | 0,71            | 6,8                   | 0,485               | 16,06                       | 20,0                     | Pat bekam 3 × 15 Einheiten Insulin, nicht geschlafen wegen starker Kopf schmerzen    |
| 19 III                | 9 <sup>30</sup>  | 6,5          | 78,5              | 83   | —                  | —                                    | 28                            | —                              | 0,65            | 5,8                   | 0,430               | Spuren                      | 25,1                     | Pat bekam 2 × 25 Einheiten Insulin   |
| 19 III                | 10 <sup>30</sup> | 6,68         | 77,6              | 86   | —                  | —                                    | —                             | 0,64                           | —               | 6,2                   | 0,475               | —                           | —                        | —  |

haupte nicht mit dem Worte Koma zu belegen. Als Koma sollte nur das tyrische, dyspnoische Koma angesprochen werden.

Es nimmt nur in einem Organ, das für die Entstehung dieser Störung verantwortlich ist, auswirkt, sondern den Gesamtorganismus in Mitleidenschaft zieht. So sehen wir, daß die bald früh bald spät einsetzenden Organkomplikationen beim Diabetes mellitus eigentlich das Symptomenbild beherrschen während die Krankheitsursache verdeckt bleibt. Wir werden wohl nicht fehlgehen wenn wir ganz allgemein gesagt die fehlerhafte Zusammensetzung der Säfte beim Diabetes mellitus als Ursache der Organveränderungen ansehen wobei dahingestellt bleibt, ob die Überwiegen des Traubenzuckers in den Säften oder das Auftreten anderer abwegiger Zwischenprodukte die jeweilige Stoffwechsel bedingen. Zweifelloso in den vorübergehenden Kapiteln aufgeführten Tatsachen annehmen zu dürfen, daß der Zuckersstoffwechsel in den verschiedenen Organen nicht in der gleichen Weise abläuft. Als extremes Beispiel sehen wir den Zuckeraabbau in der Leber und den Zuckeraabbau in der Muskulatur an. Einzelne Organe vermögen scheinbar trotz des überreichen Angebotes an Zucker das Kohlenhydrat nur ungenügend zu verwerten so daß Störungen wahrscheinlich aus dem ungenügenden Angebot abwegiger Stoffwechselzwischenprodukte in den Säften für die einzelnen Organe schädigend zu wirken. Die Organstörungen sind mannigfaltig sie können durch die diabetische Störung ausgelöst oder verstärkt werden.

Die Haut ist dasjenige Organ welches meist am frühesten pathologische Haut Symptome bei der diabetischen Erkrankung zeigt. Wir sehen daß meistens parallel mit der Polyurie und der Zuckerausscheidung eine Trockenheit der Haut und dadurch ein mehr oder minder starker Juckreiz auftritt. Meistens geht nach diätetischer Entzuckerung der Juckreiz zurück. Bei älteren Menschen ist der Juckreiz häufiger als bei jüngeren. Bei Frauen stärker als bei Männern. Charakteristisch ist der Pruritus an den Genitalien. Besonders Frauen klagen über fürchterlichen Juckreiz an den Labien. Dieser Juckreiz führt zur Entdeckung der diabetischen Störung frühzeitig führt S Bettmann<sup>228</sup> weist darauf hin daß dieser Juckreiz oft durch Wucherung von Fadenpilzen entsteht die in dem zuckerhaltigen Harn oder der zuckerhaltigen Schweißflüssigkeit einen ausgezeichneten Nährboden finden.

Ich habe wiederholt gesehen daß bei Pruritus vulvae keine Zuckerausscheidung bestand daß aber der Blutzucker leicht erhöht war. Auch bei diesen Kranken schwand der Juckreiz durch eine Diätetisierung oder noch besser durch keine Gaben von Insulin mit entsprechendem Kohlenhydrat. Auch bei Männern kommt das Hautjucken am Genitale vor und gibt oft Anlaß zu einer Balanitis. Symptomatisch kann man Anthesinalbe oder Boraxseifenwache verwenden. Lichtitz<sup>229</sup> empfiehlt eine Schüttelmixtur mit Anästhesin (Anästhesin 100 Glyzerin Spirit dil ana 50 Amyl Zinci oxydum 250 Aqua dest ad 1500 in vitro cum collo amplo). Die beste Therapie ist Entzuckerung mit oder ohne Insulin. Meistens gleichzeitig mit dem Hautjucken stellt sich eine Dermatitis und Psoriasis ein. Furunculose und Karbunkel sind nicht prinzipiell sondern nur graduell verschieden. Diese Hautkrankheiten sind nur der Ausdruck der herabgesetzten Widerstandsfähigkeit der diabetischen Haut gegen Infektionserreger, die meist mit dem kratzenden Jucken inokuliert werden. Die Entzündung der Haut nimmt oft bei Diabetes einen phlegmonösen Charakter an. Eine nicht ganz seltene subcutane Injektion einer Strophantimonjektion die statt in die Vene unter die Haut gekommen ist kann der Ausgangspunkt einer schweren Phlegmone

bei tiefen Atemzügen werden die Hilfsatemmuskeln stark angestrengt. Die Ausatmung erfüllt das Zimmer mit einem durchdringenden, obstartigen Geruch. Der Kranke reagiert in diesem Zustande auf keinerlei Reize, Krampfanfälle

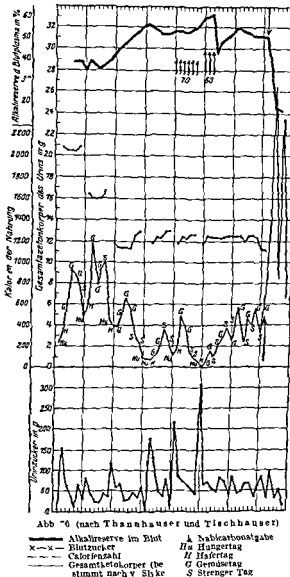


Abb 76 (nach Thannhauser und Tischhauser)

— Alkalireserve im Blut  
x — x — Blutzucker  
... Kalorienzahl  
- · - - Gesamtazidkörper (bestimmt nach v. Slyke)  
h Natriumcarbonatgabe  
H Hungertag  
H Häferstag  
G Gemüsetag  
S Strenger Tag

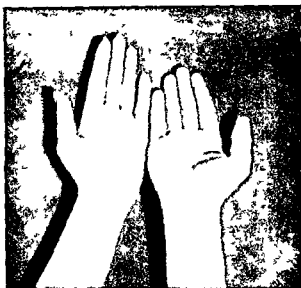
fehlen. Der Puls, der mit dem Einsetzen des Komas rascher wird, steigt auf 140 und mehr Schläge an, im Höhepunkt des Komas ist er kaum zu fühlen. Die Qualität des Pulses ist für die Prognose außerordentlich wichtig. Bei den Komatosen, die noch mit anständigem Pulse zur Beobachtung kommen, ist eine Rettung mit Insulin noch möglich. Sind die Patienten pulslös, so wird mit Insulin auch nichts mehr erreicht. Die Körpertemperatur ist im Koma niedrig, vor dem Tode sinkt sie auf abnorm niedrige Werte. Fieber deutet immer auf Komplikationen hin. Ein besonders charakteristischer Befund für das Coma diabeticum ist die Hypotonie der Bulbi. Die Augäpfel sind durch den geringsten Druck im Coma diabeticum zu deformieren. Im Urin finden sich neben Spuren von Eiweiß eine Unzahl kleiner, kurzer Harnzylinder, sog. Komazylinder. Diese kleinen Komazylinder können unter Umständen dem Koma schon einige Tage vorausgehen und auf die Bedrohlichkeit des Zustandes hinweisen. Wenn Naunyn<sup>33</sup> schreibt: „Nach Eintritt des vollständigen typischen Komas steht der Tod in kurzer Zeit meist nach Ablauf von 24 Stunden in sicherer Aussicht“, so kommt uns erst richtig zum Bewußtsein, welch gewaltiger Fortschritt in der Therapie des Komas durch das Insulin gezeitigt wurde.

Atypisches Coma  
diabeticum

Als atypisches Coma diabeticum bezeichnet Naunyn<sup>33</sup> diejenigen Krankheitszustände, bei denen neben dem Diabetes eine komplizierende Erkrankung besteht, die unter Bewußtlosigkeit zum Tode führt. Bei diesem atypischen Koma fehlt die Kussmaul'sche große Atmung, daher wohl, atypisch. In der Tat scheinen diese Endzustände nicht so sehr durch die Zuckerkrankheit als durch die Komplikation bedingt zu sein. Das atypische Coma diabeticum ist eine Komplikation des Komatosen, die das Coma diabeticum nur die Bewußtlosigkeit gemein und sind am besten über

einer Pustel. Bei näherem Zusehen sieht man aber, daß die gelbliche Bekronung des Knotens kein Bläschen ist, sondern ein gelbliches Höckerchen, das keine thomsknotens ist durch  
rn und durch die diese<sup>382)</sup> bedingt. Bei diesen von Cholesterin und

es müssen hier eben noch besondere Momente zur Entstehung mitspielen. Die Erkrankung ist außerordentlich selten. Im Gegensatz zu dem häufigen Xanthelasma



linke Hand normal

rechte Hand Xanthosis diabetica  
Abb. 28.

kann das diabetische Xanthoma wieder vollständig verschwinden. In neuerer Zeit sind einzelne Fälle von Hypercholesterinämie und richtiger Xanthombildung ohne Diabetes beschrieben worden (Latsch F. Rosenthal und R. Braunisch<sup>383)</sup>).

Als Xanthosis diabetica beschrieb v. Noorden<sup>384</sup> erstmals im Jahre 1904 eine *granulig gelbe Färbung der Haut an der Hand- und Fußinnenfläche*. Wir sahen diese Färbung häufig dann auftreten, wenn man ziemlich rasch einen Diabetiker auf kohlenhydratfreie Fettkost setzt. Die gelbe Färbung hat nichts mit



werden. Besonders gefürchtet ist der Karbunkel. Diabetische Karbunkel hat man früher breit excidiert und bei vielen war die Incision das auslösende Moment für das Koma, das nach dem operativen Eingriff einsetzte. Heute muß man als erste Regel aufstellen, daß jede eitrige Hautentzündung beim Diabetes ob die Stoffwechsellage nun eine leichte oder eine schwere ist, mit Insulin behandelt werden muß. Nur dadurch entrinnt man der oft nicht vorauszusehenden Gefahr der plötzlichen Verschlimmerung der diabetischen Störung. Das Auftreten von eitrigen Hauterkrankungen geht nicht parallel der Schwere der diabetischen

Störung, sondern ist abhängig vom Optimum der diabetischen Zuckerabscheidung mit

Insulin. Ich habe schon

schon

er

habe

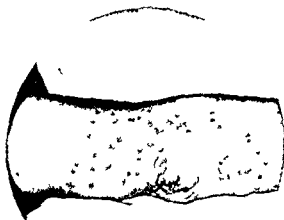


Abb. 1. Xanthoma diabetici.  
Aufgenommen von Prof. J. Mayr, Hautklinik München.

mit Kohlenhydrat geben. Andererseits ist bei Furunculose und Pyodermie neben der spezifisch diabetischen Behandlung auch eine Lokalbehandlung zu empfehlen.

Die

ge

Erfolg zeitigt

Das Ekzem besonders in den Hautfalten, sei es intertriginös, sei es unter der Achsel oder in der Analgegend, ist bei den fettleibigen Diabetikern eine gelaufene Erscheinung. Trotz schneller Entzuckerung überdauert das Ekzem die Besserung der Stoffwechsellage und geht meistens sehr langsam zurück. Die lokale Behandlung des Ekzems ist erfolglos, solange die Stoffwechsellage des Diabetikers unbefriedigend ist.

Eine seltene Hauterkrankung bei Diabeteskranken ist das Xanthoma diabeticum multiplex. Das diabetische Xanthoma ist zum Unterschied zum flachen Xanthelasma ein Knoten. Dieser Knoten macht zunächst den Eindruck

dyspepsien bei schweren Diabeteskranken sind außerordentlich unerwünscht. Therapeutisch haben sich in diesen Fällen Fasttage mit einigen Tropfen Opium ausgezeichnet bewährt. Geschichtlich ist es interessant, daß die Einführung der Fasttage in die Therapie des Diabetes mellitus darauf zurückzuführen ist, daß derartige Fasttage bei dyspeptischen Diabetikern auf die Zuckerausscheidung auch außerordentlich günstige Wirkung gehabt haben.

Leber  
erkrankungen  
und Diabetes

synthese Bilirubinbereitung, Cholesterinausscheidung hervorruft. Damit sei aber nicht gesagt, daß eine Fettleber, wie wir sie im Endzustand eines schwer

krankungen der abführenden Gallenwege mit und ohne Gallensteine, Zucker

neuester Zeit Joslin<sup>286</sup> hingewiesen haben.

Die Beziehungen der Lebercirrhose zur Zuckerkrankheit scheinen ebenfalls nicht durch eine gestörte Organfunktion der Leber hervorgerufen zu sein. Die Lebercirrhose wird heute in den meisten Fällen als Folge einer exogenen oder endogenen Noxe angesehen. Die gleiche Noxe kann unter Umständen auch das Pankreas betreffen und in gleicher Weise wie in der Leber einen Parenchymschwund mit nachfolgender Cirrhose bewirken. Die auf solche Weise entstehenden Krankheitszustände von Lebercirrhose mit Pankreascirrhose werden wegen der dabei auftretenden eigentümlichen Hautverfärbung unter dem Namen „Bronze diabetes“ oder „Pigmentcirrhose“ zusammengefaßt. Über die eigentümlichen Hautveränderungen siehe S. 356 u. 347. Mit der primären Inseldegeneration hat diese Krankheit ätiologisch eigentlich nichts zu tun. Die Therapie weicht von der gewöhnlichen Diabetestherapie nicht ab.

Die Trockenheit im Munde häufig ein Frühsymptom der diabetischen Erkrankung führt auch in besonders hartnäckigen Fällen zu einer Pharyngo-Laryngitis sicca. Leichtenstern<sup>287</sup> beschreibt diese Zustände ausführlich. Die Rachenschleimhaut zeigt ein ähnliches Aussehen wie die Zunge, rot und glatt wie rohes Fleisch. Der gleiche Autor beschreibt auch eine Larynxfurunculosis als Begleiterscheinung einer diabetischen Furunculose.

Respirations-  
krankheit und  
Diabetes

Die tuberkulöse Erkrankung der Lunge ist eine häufige Komplikation der Tuberkulose

zahlreichen Patienten seiner Sprechstunde nur 3,5% bei den Krankenhaus-

werden. Inwieweit eigentümliche Blutaustritte oder trophische Störungen der Haut und der Haare mit dem Diabetes ursächlich zusammenhängen, ist schwer zu entscheiden. Beobachtungen derartiger Erscheinungen beim Diabetiker sind gelegentlich gemacht worden.

Die braunlichgraue Farbe bei schweren Lebererkrankungen, die häufig mit Pankreiserkrankung verknüpft sind, führte zu der Bezeichnung Bronze diabetes oder Pigmentdiabetes. Die gleichzeitig bei diesen Kranken gefundene Hamochromatose weist darauf hin, daß dieses Pigment der Haut sich vom Blutfarbstoff herleiten dürfte. Mit der diabetischen Störung als solcher hat die braungraue Pigmentierung des Bronzediabetes nichts zu tun. Sie dürfte vielmehr als eine Folge der gleichzeitigen schweren Lebererkrankung aufzufassen sein.

Symptome von  
sehr des Ar  
dauungstraktus

Die Zunge des Diabetikers ist in schweren Formen außerordentlich charakteristisch. Sie sieht aus wie ein Stück ungekochten Fleisches, die sie ist hochrot ohne Belag. Nicht bei allen Diabeteskranken findet man diese charakteristische Zunge.

Das frühe Ausfallen der Zähne hat den gewissenhaften Zahnarzt schon manchen Diabetes entdecken lassen. Die Atrophie des Alveolarkörpers beim Diabetiker muß nicht immer durch eine Alveolarpyorrhoe verursacht sein. Das Lockerwerden und Ausfallen der Zähne scheint sehr oft trophoneurotischen Ursprungs zu sein. Sehr oft werden nach Besserung der diabetischen Störung die gelockerten Zähne wieder fest. Die Alveolarpyorrhoe kompliziert bei den meisten Kranken die durch die diabetische Störung bewirkte Lockerung der Zähne. Es scheint die diabetische Parodontose sehr bald der Alveolarpyorrhoe den Boden zu bereiten. Vor der Zahnbehandlung ist unbedingt eine diätetische Behandlung und meist eine diätetische Entzuckerung nötig. Die geringste Ver-

nicht  
1 ob  
hat

Es gibt keine für den Diabetes charakteristischen Störungen des Magens und des Darms. Man hat früher angenommen, daß durch das Verlesen des Diabetikers eine Magenverengung entstünde. Die Röntgenuntersuchung lehrt aber

Alfß  
be  
te  
en  
1 g

Nahrung<sup>338</sup> machte auf präkomatöse Magenbeschwerden aufmerksam.

Auch die Darmverdauung zeigt beim Diabeteskranken keine für die Krankheit charakteristische Störung. Es sei denn, daß die diabetische Erkrankung durch eine tumoröse Erkrankung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen und dadurch auch die äußere Sekretion des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird. In der Regel verläuft die excretorische Funktion des Pankreas beim Diabetes ungestört, so daß Fleisch und Fett in größerer Menge verdaut werden.

Durchfälle beim schweren Diabetes sind nicht allzu selten. Es scheinen infolge der allgemeinen Entkräftung bei schweren Diabeteskranken sich pathologische Gärungserreger im Darm anzusiedeln und zu schweren Gärungsdyspepsien Veranlassung zu geben.

Die ätiologischen Beziehungen der Durchfälle zum Koma scheinen nicht derartig zu sein, daß im Koma Durchfälle auftreten oder Durchfälle Vorboten des Komats sind. Es dürfte wahrscheinlicher sein, daß die nervöse Komponente insonderheit der Einfluß auf das autonome System, der durch derartige Gärungsdyspepsien erzeugt wird, auslösend auf das Koma wirken kann. Die Gärungs-

1 Die akute Form bei der sich die Gangran im Anschluß an eine entzündliche Lungenerkrankung entwickelt. Das Sputum zeigt bei diesen Formen keinen so ausgesprochenen Gestank wie bei anderer Gangran. Im Sputum selbst sind elastische Fasern nicht vorhanden, dafür aber alle möglichen Spaltpilze.

2 Die subakute chronische Form. Ein Diabetiker in gutem Zustand leidet an einem Bronchialkatarrh mit wenig Fieber. Das Sputum bekommt plötzlich üblen Geruch, wird leicht hamorrhagisch eitrig. Der allgemeine Zustand des Patienten nimmt rasch ab, obwohl die Glucosurie nicht wesentlich ansteigt.

Entzündung mit Gangran und Absceßbildung bei einem Diabetischen immer tödlich war, kann unter Insulin die entzündliche Lungenerkrankung wenigstens insoweit gemeistert werden, daß das befallene entzündliche Gewebe nicht zum Zerfall und zur Gangran kommt.

Bei den älteren Autoren findet sich die Ansicht, daß die Diabeteskranken besonders zu Arteriosklerose disponiert waren und frühzeitig an Arteriosklerose erkrankten. Dieser Ansicht ist bereits Naunyn entgegengetreten, indem er sagte, daß bei Sektionen jugendlicher diabetischer Individuen sich keine Arteriosklerose findet. Andererseits aber kann man sagen, daß arteriosklerotische Individuen sehr häufig einen richtigen Diabetes mellitus bekommen, eine Erscheinung, die wir heute als eine arteriosklerotisch bedingte Minderfunktion des Pankreas erklären. Wir wissen viel zu wenig über den Mechanismus der

Kreislauforgane  
und Diabetes

faßveränderung abgeben konnten, ist durchaus unbewiesen. Auch die Ansicht, daß der Cholesterinstoffwechsel als solcher Beziehungen zur Arteriosklerose habe, ist nicht genügend begründet. Es dürfte vielmehr wahrscheinlich sein, daß die Cholesterinablagerung in den Arterienwänden als eine Folge der primären Gefäßwandveränderung anzusehen ist, als daß sie die Ursache der Gefäßveränderung abgibt.

Zweifellos sind sehr viele Diabeteskranken vasomotorisch stigmatisierte Individuen, welche das gleichzeitige Auftreten von Hypertensionen verständlich erscheinen lassen. Hypertension ist aber nicht so sehr der Ausdruck einer Arteriosklerose als der Ausdruck einer funktionellen, erst sekundär anatomisch sich auswirkenden Gefäßveränderung. Die Beziehungen zwischen Hypertension und Diabetes mellitus betreffen die Gefäßmuskulatur, das heißt die Gefäßmuskulatur, die eine Funktionsminderung durch Gefäßveränderung

aber die peripheren Capillaren, insbesondere die Capillaren der Nieren, so kann ein bereits manifester Diabetes durch Sekretionsstörung der Nieren und auch der peripheren Capillaren zu einer Hyperglucämie ohne Diabetes führen. Dies kann sogar so weit gehen, daß ein bereits manifester Diabetes sich nurmehr in Hyperglucämie und nicht in einer Glucosurie äußert.

Für den diabetischen Organismus, bei dem arteriosklerotische Veränderungen bestehen, ist es aber charakteristisch, daß die arteriosklerotischen Prozesse in ihren klinischen Symptomen und Beschwerden deutlicher hervortreten als

patienten 51% v Noorden weist darauf hin, daß die Tuberkulose bei den sudrussischen Juden viel häufiger den Diabetes komplizierte als bei der westlichen Bevölkerung Von den neueren Statistiken ist noch die von E P Joslin<sup>335</sup> anzuführen der bei 887 Diabetikersektionen nur 6% Tuberkulosen fand Zweifellos ist aus diesen Zahlen zu ersehen daß das Hinzutreten einer Tuberkulose zur diabetischen Störung wohl durch die jetzt übliche Art der Behandlung im Sinken begriffen ist

Ätiologisch hat Tuberkulose und Diabetes primär keine gemeinschaftliche Ursache, sekundär wohl die für alle Infekte geltende Disposition zur Infektion die man in einem allgemein geschwachten Körper sieht Tuberkulose erkranken kaum an einer diabetischen Störung

Tritt zu einem Diabetes eine Lungentuberkulose so beeinflussen sich beide Krankheiten in ungünstigem Sinne Besonders gilt dies für die Tuberkulose die in ihrem Verlauf wesentlich beschleunigt wird

Ein besonders instruktiver Krankheitsverlauf sei hier erwähnt 14-jähriger Junge Mittelschüler, Zuckerkrankheit in der Familie Zucker erstmals vor 3 Jahren nachgewiesen

Von M Rosenberg<sup>339</sup> und E Lundberg<sup>340</sup> sind Beobachtungen mitgeteilt, daß bei fortschreitender Pthase die diabetische Störung zurückginge Lundberg<sup>340</sup> glaubt das Verschwinden der diabetischen Symptome in solchen Fällen auf die Wirksamkeit einer im tuberkulösen Gewebe entstehenden Substanz mit insulinähnlicher Wirkung zurückführen zu müssen Es ist nicht von der Hand zu weisen

ob c  
bleib  
das  
erinn  
ber

gem Sinne wie jede Infektionskrankheit beeinflusst Jede mit Tuberkulose komplizierte diabetische Erkrankung soll mit Insulin behandelt werden da beim Diabetiker nur mit Insulin eine den Calorienbedarf weit überschreitende Nahrungsmenge zugeführt werden kann

Die akut entzündlichen Erkrankungen der Bronchien und der Alveolen als Komplikation beim Diabetiker kommt bei den entzündlichen Erkrankungen unge, die den gewöhnlichen Ablauf der komplizieren Abszeßbildung und vor allen Dingen Lungengangran ist häufig der schlimme Ausgang einer einfachen Bronchopneumonie eines schwer Diabetischen Naunyn<sup>338</sup> unterscheidet zwei Formen der diabetischen Lungengangran

Thrombose die Ursache abgeben. Zweifellos kann es reine Formen beider Typen geben, bei der Mehrzahl aber werden beide Komponenten arteriosklerotische Lumenveränderung und Gefäßkrampf als ursächliche Momente gemeinsam auftreten.

Wie bei allen zu Infektion neigenden Komplikationen des Diabetes ist

darauf abzielen, die betreffenden gangränösen Stellen trocken zu halten. Bestreuen mit desinfizierendem Puder, lockere sterile Verbände, genügen. Salben und fetten. Gleichzeitig hat eine mäßige, gelegenen Stellen in Form von G, von gefäßerweiternden Mitteln innerlich verabreicht habe ich nie einen eindeutigen Erfolg gesehen.

Die Indikation zum chirurgischen Eingreifen stellt den Arzt vor folgender schwere Entscheidung. Als erste Regel möge gelten: die Geduld nicht zu verlieren und abzuwarten, bis die Gangrän vollständig demarkiert ist. Gelingt es nicht, die Demarkation mit Insulin zu erreichen, so haben wir bei diesen Patienten auch mit der Operation schlechte Erfahrungen gemacht. Man läßt sich durch die auch nach Wochen nicht erfolgte Demarkierung verleiten, hoch zu amputieren und erlebt dann meistens gerade bei diesen Kranken entweder schwere Allgemeininfektionen oder Fortschreiten der Gangrän am Amputationsstumpf. Man kann wohl sagen, wo es nicht gelingt mit Insulin zu demarkieren, ist auch die Operation in den meisten Fällen tödlich. Die gleichzeitige Insulintherapie macht an sich die Operation trotz Narkose zwar nicht gefahrlos, aber doch immerhin nicht mehr so gefährlich, so daß die Operation als solche bei tatsächlich eingetretener Demarkation, soweit es sich nicht um ganz kleine Stellen oder einzelne Zehen handelt, gemacht werden soll. Die schwierige Frage für den Operateur bleibt aber immer, den Ort der Amputation zu bestimmen. Die erfahrenen Chirurgen neigen auch heute noch dazu, die Amputation möglichst hoch auszuführen und bei Gangrän des Fußrückens oberhalb des Knies zu amputieren. Ich glaube auch hier hat uns die Insulintherapie etwas vorwärts gebracht, indem wir die

suchen können

durch Capillar

l aber doch Er

füßlungssache bleiben. In welcher Höhe der Chirurg im einzelnen Falle amputieren soll, Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß ein Herausziehen der Operation bei gleichzeitiger Insulinbehandlung nach unseren Erfahrungen nicht schadet, daß aber eine frühzeitige Operation bei einer unvollständigen Demarkation trotz Insulin unheilvoll sein kann.

Bei der Besprechung der essentiellen Hypertension wurde bereits ausgeführt, daß die diabetische Störung unter Umständen durch die gleiche vasomotorische Übererregbarkeit wie manche Arten der Hypertonie ausgelöst werden konnte.

vasomotorischen

in gewisse Herz

diabetische Pa

tienten betreffen. Leichte Erregbarkeit der Schlagfolge durch exogene und in

bei einem nichtdiabetischen Stenokardische Beschwerden sind beim Diabetes kranken nicht selten. Es kommt sowohl funktionelle Angina pectoris auf Grund von exogenen Schädigungen als auch Angina pectoris vera auf Grund von Arteriosklerose bei Diabeteskranken vor. Wir haben nicht den Eindruck daß Diabetiker häufiger an Angina pectoris erkranken als andere. Wir mochten aber glauben daß bei tatsächlichem Bestehen von Coronarsklerose der Ablauf der Erkrankung wie auch die Beschwerden stürmischer sind als bei nichtdiabetischen Individuen. Viel deutlicher als bei der Angina pectoris macht sich der verschlimmernde Einfluß der diabetischen Stoffwechselstörung bei der peripheren Arteriosklerose geltend. An erster Stelle steht hier die Claudicatio intermittens. Wir

tische Störung geworden waren. Natürlich ist hier sehr schwer ein absolut ist daß die arteriosklerotischen peripheren viel früher ausgelöst wird ist eine der gefürchtetsten

Komplikationen beim Diabeteskranken. Ältere Autoren geben hohe Prozent  
za  
23  
za

früheren Lebensaltern derartige Fälle beobachtet. Meistenteils handelt es sich um relativ leichtere Fälle von diabetischer Störung im Alter. Es besteht bei diesen Patienten jahrzehntelang eine geringgradige Zuckerausscheidung bis plötzlich Beschwerden an den unteren Extremitäten (an anderen Stellen ist die diabetische Gangran sehr selten, aber doch auch an Händen, Nase und Ohren beobachtet) beim Gehen auftreten. Zunächst denkt man an eine neuritische Komponente und es ist oft sehr schwer die durch Neuritiden bedingten Kribbeln und stechenden Schmerzen von den Gefäßschmerzen zu unterscheiden. Das Fehlen des Fußpulses und der Temperaturunterschied der Haut geben den richtigen Fingerzeig. Nachdem der Zustand der Schmerzhaftigkeit des Eingeschlafenseingefühls und des Pelzigseins längere Zeit bestanden hat, kommt es zum Auftreten von dunkelverfärbten Hautstellen, die sich bald als trockene Brandstellen gegen die Umgebung abgrenzen. Wird dann nicht sorgfältig die betreffende Stelle verbunden, so kommt es durch Hinzutreten von Sekundärinfektion zu Blasen und Eiterbildung, welche den trockenen Brand in einen  
en  
n  
iff

kommt. Auch symmetrische Gangran wurde bei Diabeteskranken beobachtet. Für das Zustandekommen der Gangran sind nach der allgemeinen Ansicht der jüngeren Autoren nicht nur arteriosklerotische Thrombosen sondern sekundär hinzutretende Tonusveränderungen der Gefäße von ursächlicher Bedeutung. Es scheint als ob die Lumenverlegung einen Kontraktionsreiz auf die Gefäßwände ausübe. F. Kazda<sup>392</sup> glaubt zwei Typen der Gangran unterscheiden zu können. Bei dem kleineren Teil handelt es sich um Patienten mittleren Alters, bei denen segmentäre Abschnitte der Extremitäten unter heftigen Schmerzen gangranös werden. Hier sei die Ursache mehr der Gefäßkrampf als die Thrombose. Bei den anderen der größeren Gruppe, bei welcher Individuen höheren Alters befallen werden, soll hauptsächlich die arteriosklerotische

Thrombose die Ursache abgeben. Zweifellos kann es reine Formen beider Typen geben, bei der Mehrzahl aber werden beide Komponenten arteriosklerotische Lumenveränderung und Gefäßkrampf als ursächliche Momente gemeinsam auftreten.

Wie bei allen zu Infektion neigenden Komplikationen des Diabetes ist auch hier die Anwendung von Insulin dringend indiziert. Auch bei solchen Patienten, bei welchen die Zuckerausscheidung rein diätetisch leicht hintanzuhalten ist, pflegen wir kleine Mengen Insulin (10—20 Einheiten) mit geringen Kohlen-

darauf abzielen, die betreffenden gangränösen Stellen trocken zu halten. Bestreuen mit desinfizierendem Puder, lockere sterile Verbände, genügen. Salben und raten. Gleichzeitig hat eine mäßige ran gelegenen Stellen in Form von Von gefaßerweiternden Mitteln innerlich verabreicht, habe ich nie einen eindeutigen Erfolg gesehen. Die Indikation zum chirurgischen Eingreifen stellt den Arzt vor, folgen

auch nach Wochen nicht erfolgte Demarkierung verleiten hoch zu amputieren und erlebt dann meistens gerade bei diesen Kranken entweder schwere Allgemeininfektionen oder Fortschreiten der Gangrän am Amputationsstumpf. Man kann wohl sagen, wo es nicht gelingt mit Insulin zu demarkieren, ist auch die Operation in den meisten Fällen tödlich. Die gleichzeitige Insulintherapie

bleibt aber immer, den Ort der Amputation zu bestimmen. Die erfahrenen Chi-

oder durch Capillar  
wird aber doch Er  
einzelnen Fälle ampu-

tieren soll. Es sei  
ration bei gleichzei-  
schadet, daß aber  
kation trotz Insul-

Bei der Besprechung der essentiellen Hypertension wurde bereits ausgeführt, daß die diabetische Störung unter Umständen durch die gleiche vasomotorische Übererregbarkeit wie manche Arten der Hypertension ausgelöst werden konnte. Die Inkretproduktion des Pankreas ist letzten Endes auch von vasomotorischen Einflüssen abhängig. Es kann daher nicht wundernehmen, wenn gewisse Herzbeschwerden der vasomotorisch stigmatisierten Personen auch diabetische Patienten betreffen. Leichte Erregbarkeit der Schlagfolge durch exogene und in-



lassig, derartige Herzen als schwache Herzen zu bezeichnen, da es noch gar nicht ausgemacht ist ob diese Unzulänglichkeit des Kreislaufs vom Herzen oder von der Peripherie ausgelöst wird

Die diabetische Stoffwechselstörung als solche scheint keinen Einfluß auf den Stoffwechsel des Herzens zu haben. Nach unseren heutigen Kenntnissen bestreitet jede Muskelkontraktion ihren Energiebedarf aus der Umwertung von Kohlenhydraten. In der Muskulatur, demnach auch im Herzen, das sich hinsichtlich seines Kohlenhydratbedarfs nicht vom peripheren Muskel unterscheidet, wird der Zucker auch im schwersten Diabetes verwertet. In der Besprechung der Ätiologie und der Theorie des Diabetes ist darauf hingewiesen, daß die Zuckerverwertung in der Muskulatur sowohl über die Zwischenstufe des Glucogens, als auch über die Zwischenstufe der Hexose Phosphorsaure Ester gehen kann. Beim Diabetiker ist die Umwertung des Zuckers in Glucogen eingeschränkt, während die Zucker Phosphorsaure Bildung anscheinend vollständig erhalten ist. Das Herz pankreasdiabetischer Tiere verwertet nach Starling und Patterson<sup>393</sup> den Zucker in gleicher Weise wie das Herz normaler Tiere. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß von der diabetischen Störung ausgehend ein unterwertiges Funktionieren des Herzmuskels nicht verursacht werden dürfte. Damit ist aber nicht gesagt, daß der gesamte Kreislauf nicht doch durch die diabetische Störung in Mitleidenschaft gezogen wird.

Kreislaufsstörung sehen wir im vollständig damederliegt. Wie das Herz im Koma nahezu leer d. h. sein Schlagvolumen ist außerordentlich klein und seine Schlagfolge besonders hoch. Der größte Teil der Blutmenge befindet sich in der Peripherie in den Capillaren. Die Ursache dieses Kreislaufkollapses dürfte zweifellos in einem Versagen der Vasomotoren zu suchen sein. Ob diese Störung durch abwegige Zwischenprodukte des Stoffwechsels ausgelöst wird oder ob hier eine zentrale Störung infolge der Veränderung des Säuren Basen Haushaltes vorliegt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Es ist begreiflich, daß dieses Versagen des Kreislaufs beim Koma schon in seinen Anfängen im Verlauf einer schweren diabetischen Störung bemerkbar wird. Es sei aber darauf hingewiesen, daß eine schlechte Kreislaufstatigkeit beim Schwerdiabete

min, bpartem viel intensiver als bei Diabetes mellitus. Stimulantia, das Cardiazol und das Coramin werden bei Kreislaufstörungen Diabetischer mit gutem Erfolg angewandt. Mit diesen Ausführungen sei nicht gesagt, daß bei Diabetischen nicht auch primäre Erkrankungen des Herzens die parallel mit der diabetischen Störung gehen aber nicht durch sie verursacht werden vorkommen können. Es ist selbstverständlich, daß Herzklappenfehler oder hüsche Erkrankungen des Myokards auch diabetische Individuen betreffen können.

Die Ansicht, daß bei schwer Herzkranken falls diese diabetisch sind, eine Insulintherapie kontraindiziert wäre, ist unzutreffend. Nach den bisherigen Erfahrungen wirkt das Insulin weder auf den nervösen noch auf den muskulären Apparat des Herzens schädigend ein. Vorsicht mit Insulin ist jedoch bei Herzkranken mit hohem Blutdruck geboten. Bei diesen Kranken ist eine Überdosierung von Insulin gefährlich und kann zu Apoplexien führen.

Vergroößerung des Ausscheidung  
früher vielfach geschehen ist zu  
einer derartig funktionell überlas  
den Urin mit übertreten können

Der einzige konstante pathologische Harnbefund der auf eine Nierenstörung  
beim Diabetes hinweisen konnte ist das Auftreten von kleinen Zylindern bei  
schwer acidotischen Diabetikern vor und im Koma. Diese kurzen Komazylinder  
welche Kulz<sup>396</sup> erstmals beschrieb  
systems durch oder gleichlaufend  
aber diese Zylinder bei Aufhören

Bei der Besprechung der Gefäßerkrankungen beim Diabetes haben wir  
bereits auf die Häufigkeit und die Zusammenhänge des gemeinsamen Auftretens  
von Hypertension und Diabetes hingewiesen. Da eine lange bestehende Hyper  
tension immer zu anatomischen Veränderungen an den Gefäßen führt und in  
sonstlichkeit diese anatomische Gefäßveränderung (arterio-capillary fibrosis Arterio

Daß es sich nicht um eine Besserung, sondern nur um ein Latentwerden der Glucosurie durch die schlechtere Nierenfunktion handelt, erweist eindeutig die

Patienten. Derartige Kranke müssen Ernährung muß sich nach dem Blutzucker und nicht nach dem Harnzucker richten. Wir haben Diabetesranke mit Schrumpfnieren und Hochdruck gesehen, bei denen der Blutzucker über 200 mg % war ohne daß meßbare Mengen von Zucker im Urin auftraten. Solche Patienten

Blutzucker und niedriger Glucosurie zum Ziele. Sind aber Anzeichen von intermittierendem Hinken oder beginnender Gangran vorhanden, so müssen nierenkranke Diabetiker mit Insulin behandelt werden. Wir besitzen keine Kenntnis von Berichten in der Literatur, aus welchen hervorginge, daß Insulin bei Nierenkranken schadhafte Folgen gezeitigt hatte.

Blase Eine leichte Cystitis ist eine häufige Komplikation beim Diabetes mellitus v. Noorden<sup>217</sup> schätzt allerdings die Cystitis bei den von ihm behandelten Diabetikern als seltene Komplikation ein. Der Zuckergehalt des Urins scheint der Ansiedelung von Bakterien in der Harnblase Vorschub zu leisten. Neben den gewöhnlichen Bakterien, die wir als Erreger von Blasenkatarrhen kennen, finden wir beim Diabetesranken in nicht allzu seltenen Fällen Hefearten und auch Streptothrix. Als Zeichen der Anwesenheit abnormer Gärungserreger in der Blase kommt es zur Pneumaturie. Wir haben einen Diabetesranken beobachtet, bei dem der sonst gefährliche Gasbrandbacillus (*Bacillus Welch* Fraenkel) die abnorme Gärung und Pneumaturie auslöste. Diese Erreger sind sehr schwer zu bekämpfen. Sie bleiben meistens als harmlose Parasiten dauernd in der Blase. Jedoch ist das Symptom der Pneumaturie verschwunden sobald der Harn zuckerfrei wird. Aus diesem Grunde ist beim Diabetesranken bei jeder Cystitis die Entzuckerung des Patienten die Grundbedingung zur Bekämpfung der Erkrankung der Blase und des Pylons.

Systemische abete Von den Erkrankungen des Nervensystems, welche den Diabetes komplizieren, ist

Das Fehlen des Patellarreflexes ist kein Kriterium für die Schwere der Erkrankung; er kann auch bei leicht Kranken herabgesetzt sein oder fehlen. Jedenfalls ist das Nichtzustandekommen des Sehnenreflexes durch eine periphere Schädigung des Reflexbogens bedingt.

Sensibilitätsstörungen sind das häufigste Symptom nervöser Störungen beim Diabetiker. Wir finden Parästhesien, Ausfälle der Gefühlsempfindung, Verstärkung der Gefühlsempfindung und sehr häufig Schmerzen, die anfänglich in der Muskulatur lokalisiert werden, aber sehr bald als neuralgische Schmerzen imponieren. Die Neuralgien kommen bei Diabetischen jeden Lebensalters vor. Sie können sowohl an den Armen als an den Beinen als auch am Rumpf lokalisiert sein. Es können alle 12 Hirnnerven betroffen sein. Diabetiker eigentlich fast alle an Nervenschmerzen. schweren Fällen kommt es zur Aus-

schwund und Entartungsreaktion. Ich konnte mich manchmal des Eindrucks nicht erwehren, daß nicht nur diabetische Patienten leicht an Nervenschmerzen erkranken, sondern daß auch

umgekehrt bei Kranken, die an einer schweren Neuritis leiden, manchmal eine vorübergehende Zuckerausscheidung auftritt. Es sind dies Patienten, die vor und nach dem akuten Schub der Neuritis nie mehr glucosurisch wurden. Wahrscheinlich bestehen hier durch die außerordentlichen Schmerzen Zusammenhänge mit dem sog. neurogenen Diabetes.

In der Regel aber darf man wohl annehmen, daß die diabetische Störung die Neuritis auslost und nicht umgekehrt. Inwieweit man überhaupt von einer entzündlichen Erkrankung der peripheren Nerven beim Diabetes sprechen kann, ist noch sehr fraglich, da es sich wahrscheinlich um chemische Veränderungen des Milieus handelt, welche die Nervenkrankung hervorrufen. Sehr schwierig ist es oft, die neuralgischen Beschwerden von Schmerzen in der Muskulatur auseinanderzuhalten. Die leichte Ermüdbarkeit des Diabetikers ist oft verbunden mit Muskelzucken. Es dürften unseres Erachtens auch bei diesen Fällen die Erscheinungen eher von seiten des Nervensystems als von seiten der Muskulatur ausgelöst werden. Deshalb soll nicht geleugnet werden, daß bei manchen

Diabetes beobachteten Kretinurie zusammenhängt. Wenn gleich die meisten Symptome bei den diabetischen, peripheren Störungen der Nerven im Vordergrund stehen, so kommen auch motorische Ausfallerscheinungen vor, die wie Lahmungen imponieren. Derartige Fälle wurden als Pseudotabes beschrieben. Hauptsächlich betroffen ist hierbei der Nervus cruralis.

der  
werd  
haften Nervenstelle, können sowohl im Bereich der Intercostalnerven als auch

scheidet es sich nicht von dem Malum perforans bei der Tabes und Syringomyelie

System  
erkrankung

Ein Beweis des Zusammenhangs dieser Erkrankung mit der gleichzeitig vorhandenen diabetischen Störung konnte nicht erbracht werden. Die meisten Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks dürften zufällige Komplikationen sein. Vielleicht ist der Boden zum Ausbruch einer endogenen Nervenkrankung beim diabetisch geschwächten Individuum günstig.

Alle neuralgischen und neuritischen Erscheinungen beim Diabetischen sind außerordentlich hartnäckig. Setzt eine sachgemäße diätetische Behandlung sehr zutiefst ein, so können sie unter Umständen schlagartig verschwinden. Die symptomatische Behandlung dieser Neuralgien und Neuritiden muß hinter der diätetischen zurückstehen. Auch bei Leichtdiabetischen mit neuralgischen Beschwerden haben wir mit Erfolg Insulin angewandt. Bei schweren Krankheitszuständen ist Insulin absolut indiziert. Dies gilt vor allen Dingen bei den Kranken, bei denen sich trophische Störungen finden.

Psychische Veränderungen beim Diabetiker sind sehr häufig. Wir müssen unterscheiden zwischen psychischen Veränderungen jugendlicher und älterer

Individuen Während man bei älteren Individuen die psychischen Veränderungen meist durch eine gleichzeitig vorhandene Arteriosklerose erklären kann sind die geistigen Schwachezustände bei jüngeren Individuen allein auf die diabetische Störung zurückzuführen Vergesslichkeit, leichte Ermüdbarkeit sind zwar allgemein neurasthenische Symptome Sie treten aber bei jugendlich Diabetischen oft derartig in den Vordergrund daß man von einer richtigen Psychose sprechen kann Maréchal de Calvi<sup>309</sup> und Legrand du Saulle<sup>300</sup> haben über diabetische Psychosen ausführlich berichtet, bei denen Willensschwache und gewisse moralische Defekte in Erscheinung traten Laudenheimer<sup>301</sup> und C v Noorden<sup>317</sup> berichteten über psychische Störungen die sie mit dem Namen einer diabetischen Pseudoparalyse bezeichnen und bei denen ein erheblicher Grad von Demenz vorhanden war Wie bei allen chronischen Krankheiten so ist auch beim Diabetes eine seelische Gleichgewichtsstörung sehr häufig Früher hat man diese seelischen Störungen als Neurasthenie bezeichnet, ohne dabei die seelischen Auswirkungen einer chronischen Krankheit zu bedenken Die Angst vor einem frühen Tode die Furcht durch Nichteinhalten der Vorschriften einem raschen Fortschreiten des Leidens Vorschub zu leisten und nicht zuletzt die der diabetischen Störung eigentümlichen Ermüdungserscheinungen können die Psyche eines innerlich nicht ausgeglichenen Patienten leicht verwirren So ist der Boden geschaffen um Angstneurosen hypochondrische Wahnvorstellungen maniakalische Erregungszustände und auch Depressionen auf Grund des organischen Leidens entstehen zu lassen Es wird von Kranken berichtet bei denen eine psychische Behandlung eine Hypnose die Zuckerausscheidung zum Verschwinden brachte Zweifellos kann durch eine suggestivbehandlung das innere Gleichgewicht derartig seelisch dekompenzierter Individuen wiederhergestellt und dadurch die inneren Erregungszustände wieder ausgeglichen werden Bei den zweifellos bestehenden Zusammenhängen zwischen psychischer Erregung und Zuckerausscheidung ist es auf die Weise möglich daß durch suggestivtherapie die Glucosurie gemindert wird Es ist aber unmöglich durch eine suggestivbehandlung eine diabetische Störung zu beseitigen

Augen

Beim Diabetischen kommen ihrer Häufigkeit nach geordnet, Katarakt, Retinitis retrobulbare Neuritis Refraktions- und Akkommodationsstörungen, Augenmuskelerkrankungen, Iritis und Chorooiditis sowie Venenthrombosen vor.

Inwieweit der Diabetes für die Kataraktentstehung verantwortlich zu machen ist kann mit Sicherheit nicht festgestellt werden Bemerkenswert ist aber das häufige Vorkommen des Katarakts bei jugendlichen Diabetikern und die auffallend rasche Entwicklung der Linsenerkrankung Heine<sup>302</sup> glaubt aus der Reihenfolge wie die einzelnen Schichten befallen werden den diabetischen Katarakt erkennen zu können Daß tatsächlich gewisse Zusammenhänge zwischen Kataraktbildung und Diabetes bestehen müssen haben schon früher die Erfolge der diätetischen Therapie erwiesen Die Heilerfolge mit Insulin zeigen dies noch deutlicher Obgleich der Humor aquaeus bei Diabetikern reichlich Zucker enthält (Konzentration gleich dem des Blutes) so kann man doch die Entstehung der Linsentrübung mit Sicherheit nicht auf die abnorme Beschaffenheit des Humor aquaeus zurückführen.

Bei älteren Individuen unterscheidet sich in keiner Weise von Lebensalter viel häufiger als bei Zustande kommen der Retinitis Voraussetzung ist Volhard<sup>303</sup>

meint nie eine Retinitis diabetica ohne Gefäßveränderungen und ohne Hypertension gesehen zu haben Gleicher Ansicht sind Wagener und Wilder<sup>304</sup> Die weißen Flecke am Augenhintergrund sind nicht nur Lipoidablagerungen in Ge-



führen Schwangerschaft bei einer schwer diabetischen Frau soll aber trotz Insulin unterbrochen werden. Glücklicherweise kommt man bei schweren Fällen gar nicht dazu, die Schwangerschaft zu unterbrechen. Hauptursache wird die Ernährung sein.

Fettleibigkeit  
Diabetes

Wahrscheinung getan, daß Diabetes und Fettleibigkeit häufig zusammen vorkommen. Während die einen glauben, den Zusammenhang von Diabetes und Fettleibigkeit darin zu erkennen, daß beide Erkrankungen durch konstitutionelle Defekte hervorgerufen werden, so sehen andere in der Fettleibigkeit eine Ursache für Diabetes.

der Mastfettsucht entstehe

Zweifelloso gibt es endokrine Ursachen, die zu Fettleibigkeit führen können. In

Fettsucht führen können. In

der Schilddrüse Fettsucht

geben. Genitale Fettsucht und Diabetes ist wiederholt beobachtet worden, während

wenn die

reassimiliert

bau einer

erhebliche

So sehen

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

es

zu werden. Besteht die Nahrung vorwiegend aus Eiweiß und Fett, so wird die Pankreasinsulinproduktion am stärksten ausgeschöpft werden. Wenn sich daher H. Kisch<sup>41</sup>, F. M. Allen<sup>339</sup> und E. P. Joslin<sup>386</sup> dahin aussprechen, daß ein Übermaß der Ernährung zu Diabetes führt, so ist diesen Autoren aus den obigen Gründen durchaus beizustimmen. C. v. Noorden (217) glaubt, daß zwar Mastung der

Erreger des Diabetes sein kann, meint aber, daß eine erworbene oder angeborene Minderwertigkeit des Inselapparates als zweites Moment hinzukommen muß, um einen Diabetes zu erzeugen. Es erscheint durchaus möglich, daß lediglich

des Pankreas durch

ten kann, was mit

de die Fettleibigen

Erscheinung eines

kommen. Bei diesen

den meisten Fällen genügen die dia-

Vielen und Vollern kommen noch

on Alkohol und Tabak hinzu, welche

Veränderungen hervorrufen können

nenhänge von Mast und Diabetes wird

uns wieder offenbar, welche zentrale Stelle in der Pathologie des Diabetes das

Leberglycogen einnimmt. Jede exogene oder endogene zu starke Inanspruch-

nahme des Leberglykogens führt zu einer funktionellen Überlastung der Pankreas  
 sekretproduktion

E P Joslin<sup>28</sup> geht sogar so weit in seiner Monographie über den Diabetes  
 zu sagen, daß die Ursachen der exogenen Fettsucht und des Diabetes gewisser-  
 maßen zusammenfallen. Jeder habe es in der Hand, frei von Diabetes zu bleiben  
 sofern er sich nicht maste. In dieser Auffassung steckt zweifellos eine gewisse  
 Wahrheit. Die Therapie des Diabetes mit ihrer Hauptanforderung der kalorien-  
 armen Kost ist gewissermaßen das Spiegelbild der Entstehung des Diabetes bei  
 fettleibigen

Die Funktionsminderung des Pankreas durch dauernde Überernährung kann  
 man durch alimentäre Belastung am besten durch Verfolgen des Blutzucker-  
 spiegels schon vor Auftreten einer Glukosurie erkennen. Hier kann die Unter-  
 suchung des Blutzuckerspiegels in sehr vielen Fällen Aufklärung bringen.

Die statistischen Angaben über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens  
 von Diabetes und Fettsucht sind verschieden. Bei einem Material von 400 Zucker-  
 kranken findet Frerichs 15% Seegen 30% Bouchard 45% C v Noorden  
 20%. Diese Prozentzahlen wurden sich noch um ein Erhebliches erhöhen wenn  
 man die Diabetiker die vorher fettleibig gewesen sind hinzurechnet. Wurde  
 v Noorden kam dann auf 35% F P Joslin auf 40%. Dies sind so eindrucks-  
 volle Zahlen daß man fast Joslin auf 40% geben möchte wenn er sagt daß der  
 fett werdende Mensch in gewissem Grade in die gleiche Kategorie gehöre wie  
 der Saufier

Im Gegensatz zu diesen Zusammenhängen von Diabetes und Mast stehen Hungerdia-  
 betes die Beobachtungen wonach auch durch dauerndes Hungern eine Zuckerausschei-  
 dung hervorgerufen werden kann. Das (regentel) hierzu ist die von Traugott und  
 Staub beschriebene Erscheinung daß eine kleine Dosis früh nüchtern gereichten  
 Traubenzuckers den Blutzuckeranstieg nach einer kurzen Zeit darauf erfolgenden  
 Darreichung einer weit größeren Traubenzuckermenge hintanhält oder verringert  
 (Traugott Staubescher Effekt). Hofmeister<sup>29</sup> hat bei Hunden Glukosurie  
 nach starkstem Hunger beobachtet. Hoppe Seyler<sup>30</sup> beschreibt auch beim  
 Menschen Zuckerausscheidung nach langem Hungern bei starkster Inanition (aller-  
 vorwiegend mit Kohlenhydraten (Kartoffeln) ernährt haben. Lichtwitz<sup>31</sup> teilt  
 einen Fall mit bei dem bei einem 63jährigen Mann bei starkster Inanition (aller-  
 dings nach primären Durchfällen (Pankreas?) Zucker- und Zuckerausscheidung aufgetreten  
 ist. Diese an und für sich seltenen Fälle von Zuckerausscheidung nach langer  
 dauernder Unterernährung dürften wohl dadurch zu erklären sein daß infolge  
 Hunger Hungers wie wir dies ja leider im Krieg und in der Nachkriegszeit ge-  
 sehen haben alle endokrinen Organe atrophieren. Eine Atrophie des Pankreas  
 Parenchyms konnte auf diese Weise zu Zuckerausscheidung nach langer  
 Ernährung führen. In dem von Lichtwitz mitgeteilten Falle war die Pankreas-  
 atrophie ein Teil der allgemeinen Zuckerausscheidung bei dauernder Unter-  
 ernährung. In der Zusammenfassung zwischen Unterernährung und Diabetes in einer Minde-  
 rung aller Organfunktionen und auch in einer Verringerung des Pankreasinhalts glaubt,  
 daß die Zusammenhänge zwischen Unterernährung und Diabetes in einer Minde-  
 rung aller Organfunktionen und auch in einer Verringerung des Pankreasinhalts glaubt,  
 zu suchen sind. Da aber diese extremen Zustände des Hungers im allgemeinen  
 beim Menschen nicht vorkommen dürfte ein Diabetes durch Hunger und dauernde  
 Unterernährung zu den größten Seltenheiten gehören. Es möge aber hier be-  
 sonders hervorgehoben werden daß diese seltenen Fälle von Diabetes bei Inani-  
 tion uns nicht hindern dürfen eine Beschränkung der Nahrungsaufnahme als  
 Hauptmoment der Diabetestherapie des Diabetes zu rechnen.  
 Die Gicht als Begleiterin des Diabetes ist nicht allzu häufig. Von aus-  
 ländischen Autoren besonders von englischen und französischen Beobachtern,  
 ist ein Zusammenhang von Gicht und Diabetes immer propagiert worden. In





Verlustgegangenen Glucogens durch Minderung der Inkretproduktion Wenngleich in den meisten Fällen bei welchen Infektionskrankheiten einen Diabetes auslösen schon vorher wie in werden an manchen Beispielen zeigt eine eingeschränkte insulin Inkretproduktion vor der Infektion bestand hat so geht doch aus den in der Literatur mitgeteilten Fällen unzweifelhaft hervor daß unabhängig von dieser primären Minderwertigkeit des Inselorgans Infektionskrankheiten entzündlich oder toxisch das Inselorgan funktionell schädigen können Der Diabetes kann sich aus dieser Schädigung langsam oder schnell weiter entwickeln Aus diesen Gründen ist bei einem bestehenden Diabetes und hinzutretender Infektion eine Insulinmedikation immer angezeigt

Die Bedeutung der lueschen Infektion für die Mutterkrankung der Bauchspeicheldrüse auf luescher Basis ist ihrer Häufigkeit nach nicht hoch zu werden Luesche Lebereirrhosen mit gleichzeitiger Pankreas- und Lues am Lues und Diabetes konsekutiver Glucosurie sind beschrieben Auch isolierte luesche Pankreatitis mit an) ohne Gummien kommen vor Jedoch ist die Lokalisation der Lues am Pankreas nicht häufig Auf eine antiluesche Kur geht die Zuckerausscheidung nicht zurück

Bei der Besprechung der toxischen Noxen bei Infektionskrankheiten auf das Pankreas muß auch einer anderen toxischen Noxe des Alkohols gedacht werden Bei Schenkwirkten und Schnapsbrennern sowie bei Biertrinkern ist der Diabetes keine seltene Erscheinung Innerhalb der Diabetes der Biertrinker ist der Schädigung des Inselapparates ausgelöst wird durch eine direkte toxische Wahrscheinlich ist die direkte toxische Schädigung der Inseln die nach Abstinenz die Glucosurie wieder zurückzugehen pflegt Bei einer Glucosurie nach übermäßigem Bergenuß kommt wohl zu dem alimentären Moment noch das toxische Moment des Alkohols hinzu

Die Beziehungen der Blutzuckerkonzentration zur Glucosurie wurden Regale Form des Diabetes, sogenannter Diabetes insipidus, Vorformen des Diabetes bereits mehrfach gewürdigt Wir haben gesehen daß nur in gewissem Sinne eine schnelle die zwischen 100 und 130 mg% Blutzuckerkonzentration liegen dürfte besteht auf welche die Niere mit einer Zuckerausscheidung antwortet Wir haben ferner gesehen daß bei Erkrankungen der Nieren vorzüglich bei Erkrankungen der vom Gefäßapparat ausgehenden der Blutzucker erhöht sein kann ohne daß Zucker in den Harn übergeht Es gibt also Hyperglucämien bei denen die Empfindlichkeit der Nieren gegenüber dem Blutzucker herabgesetzt ist Wir kennen aber auch Zustände bei denen das Gegenteil der Fall ist, wobei es nur daß durch bereits in Philtrixum (S. 97) die Niere bei einem normalen Blutzuckerhalt bereits Zucker scheuert Wir können auch Krankheitsbilder beim Menschen bei denen in gleicher Weise bei normalem Blutzuckerhalt Zucker in den Harn übertritt Solche Fälle sind einwandfrei beschrieben von Lépine (1894) und besprochen von G. Klemperer und ihnen den zusammenfassenden Namen renaler Diabetes gegeben hat Obwohl die Berechtigung eines renalen Diabetes von anatomischen und klinischen Beobachtungen derartiger Krankheiten auszugehen dürfte so in früherer Zeit von Glucosurie der gekennzeichnet ist durch normalen Blutzuckerhalt und typischerweise von renaler Glucosurie die in der menschlichen Pathologie gefanden wurden erstens der renal Typus des Diabetes der Jugendlichen und zweitens auch die Schwangerschaftsdiabetes wenigstens auch die Schwangerschaftsdiabetes zu den Formen der primär extrinsularen Glucosurien überleitet die auf dem Wege Hypophysen-Schilddrüse-Hirndrüse auf das Adrenal

system einwirken und durch eine gesteigerte Glucopoesis zur Zuckerausscheidung führen

Das Hauptsymptom der renal bedingten Glucosurie ist der normale Blutzuckergehalt. Die Glucosurie ist bei diesen Kranken recht unabhängig von den Nahrungskohlenhydraten. Manchmal findet man eine paradoxe Glucosurie (Naunyn) wobei reichliche Kohlenhydratzufuhr nur ganz minimale Zucker

Zuckerbelastung verhält sich die Blutzuckercurve nach Umber genau so wie bei normalen Individuen: einem kurzen Anstieg folgt ein Abfall innerhalb einer Viertelstunde zum normalen Ausgangswert, wobei nur geringe Zuckermengen ausgeschieden werden (s. S. 321). Eine besonders charakteristische Krankengeschichte von Umber<sup>332</sup> sei hier wiedergegeben:

Fritz Gul Kaufmann. Erste Beobachtung im Jahre 1904 des damals 17-jährigen Patienten. Der Arzt wurde damals wegen einer Gewichtsabnahme und Mattigkeit konsultiert. Die Urinuntersuchung ergab  $\frac{1}{4}\%$  Zucker. Die klinische Beobachtung zeigte



In diese Gruppe der harmlosen renalen Glucosurie zählt Umber auch Kranke, die bei normalem Blutzuckergehalt ( $0.05-0.08\%$ ) erhebliche Zuckermengen bis zu 100 g pro die ausscheiden. Wir konnten derartige Kranke nie beobachten. Jedoch sind die von Umber<sup>332</sup> und auch von Salomon<sup>331</sup> mitgeteilten Krankengeschichten so eindeutig, daß an dem Vorkommen dieser seltenen Krankheitszustände nicht gezweifelt werden kann. Umber weist aber selbst darauf hin, daß ein harmloser Diabetes mit normalem Blutzuckergehalt allmählich die Erscheinungen eines richtigen Diabetes bekommen kann.

In den klinischen Symptomen weichen diese seltenen Formen der Zuckerausscheidung ohne erhöhten Blutzucker vollständig von dem Symptomen

leichten insulinaren Diabetes keinen Einfluß auf die an sich niedrige Zuckerausscheidung.

Über die Ätiologie der harmlosen Glucosurie ist man bis heute noch nicht

intravenös injizierter Zucker trotz Anstieg des Blutzuckers keine stärkere Glucosurie hervorrufen soll als wie wir sie bei gesunden Nieren auf diese Belastung zu sehen gewohnt sind. Mir scheint, daß dieser Einwand nicht so sehr stichhaltig ist, da die Blutzuckererhöhung nach intravenöser Injektion nur eine nach Minuten zählende Konzentrationserhöhung des Blutzuckers hervorruft und im Harnzucker kaum in Erscheinung tritt.

Rosenfeld<sup>128</sup> hat als erster darauf hingewiesen, daß die Erscheinungen des Diabetes innocens sich auf eine übermäßige Tätigkeit der Nebennieren zurückführen lassen konnten. Für diese Ansicht würde sprechen, daß die Glucosurie des

insularen Diabetes, durchaus bemerkenswert. Umber<sup>122</sup> glaubt die Ätiologie des Diabetes innocens darin zu suchen, daß eine gesteigerte Glucopoesis stattfindet, was ja in gewissem Sinne der Ansicht Rosenfelds ziemlich nahekommt. v. Noorden<sup>127</sup> weist mit Recht darauf hin, daß man mit der Einteilung einer Glucosurie in die Gruppe des renalen Diabetes oder der Glucosuria innocens sehr vorsichtig sein soll und erst nach langfristiger Beobachtung die Annahme eines Diabetes levisimus aufgeben und eine renale oder suprarenale Ätiologie annehmen soll.

Wir sehen, daß die Ätiologie dieser außerordentlich seltenen Form der Glucosurie noch nicht eindeutig geklärt ist. Man kann aber an der Tatsache

ganzes Leben hindurch verlaufen. Die anamnестischen Angaben geben gerade hier einen gewissen Hinweis in der Beurteilung, da die Kranken meistens aus Familien stammen, in denen die geringen Grade der Zuckerausscheidung bei

insularen Diabetes übergingen. Andererseits wäre es aber unsinnig, solche Kranke mit strengen Diätvorschriften zu quälen. Lediglich eine vorbeugende Einschränkung der Kohlenhydrate, die nicht schmerzhaft empfunden wird, soll statthaben. Da diese seltene Art der Glucosurie sich dem Insulin gegenüber ziemlich refraktär zeigt (das refraktär ist natürlich cum grano salis zu nehmen), erubrigt sich eine Insulintherapie.

Gluc  
gluc  
am

darauf hingewiesen (s. S. 368) daß die Ausscheidung muß zwischen

Schwangerschaftslactose

Diabetes bei Schwangeren ist selten, da, wie wir auf S. 368 ausgeführt haben, eine Konzeption diabetischer Frauen nicht häufig ist. Die Erkennung des echten Diabetes bei Schwangerschaft ist durch die allgemeinen klinischen Symptome, durch die Beeinflussbarkeit durch Nahrungskohlenhydrate und den hohen Blutzuckergehalt nicht schwierig. Die Lactosurie Schwangerer ist an dem fehlenden Garvermögen des ausgeschiedenen Milchzuckers zu erkennen. Die Lactosurie ist eine reine renale Angelegenheit und ist wie die Acetonurie eine Folge der Schwangerschaft. Eine Schwangerschaft ist in der oft gleichzeitig bestehenden Acetonurie der Schwangeren zu erblicken. Schon allein aus der Tatsache der Acetonausscheidung Schwangerer ist zu ersehen, daß die Schwangerschaftsdiabetes keine reine renale Angelegenheit ist, sondern gleichzeitig an dem Zentralorgan des Kohlenhydratstoffwechsels, an der Leber, angreift. Die größte Wahrscheinlichkeit liegt in der funktionellen Minderung des Leber

beruht und durch eine Funktionsschwäche des insularen Organes ausgelöst wird. Hier dürfte vielmehr nicht die Glucogenbildung, sondern die gesteigerte Glucogenverzuckerung den Glucogengehalt der Leber mindern und dadurch die Acetonurie hervorrufen. Die gesteigerte Verzuckerung oder, wie der alte Ausdruck heißt, Mobilisation des Glucogens, wird durch adrenale Reize ausgelöst, und es scheint, daß hier der Mechanismus des renalen oder normoglycämischen Diabetes offenkundiger ist wie bei den reinen, oben besprochenen Formen des Diabetes innocens. Zweifellos können sich zu diesen glucogenmobilisierenden, adrenalen Impulsen noch insulare Insuffizienzerscheinungen der Glucogensynthese hinzugesellen, so daß aus der harmlosen Schwangerschaftsdiabetes sich unter Umständen ein richtiger Diabetes entwickeln kann (Beispiel des Falles Lauter und Hillier<sup>41</sup>, s. S. 368). Damit soll aber nicht gesagt sein, daß

chung des sog. renalen Diabetes bereits ausgeführt, daß es den Anschein hat, als ob die Niere bei diesen Formen auf den normalen Blutzuckergehalt sekretorisch überschwellig antwortet. Diese rein renale Komponente käme auch für die Erklärung der Schwangerschaftsdiabetes in Frage, wenn nicht die sehr oft bestehende Acetonurie uns doch mehr auf eine Störung im Adrenalsystem weist, die die Leberglucogensynthese verursacht sein könnte. Eine Hyperglucämie auftreten mußte, ist allerdings berechtigt, er vermag aber nicht die oben angeführte Empfindlichkeit der Schwangerschaft mit Recht darauf hin, und wie renaler Diabetes suprarenale Entstehung aus der Glucosurie keineswegs ausschließt. Es soll damit nicht geleugnet werden, daß die Glucosurie eine reine renale Angelegenheit sei, es daß es sich um einen richtigen Diabetes,

aber nochmals betont, daß die Niere nur in den allerseltensten Fällen als die alleinige Ursache für das Zustandekommen einer Zuckerausscheidung verantwortlich zu machen ist

Therapeutisch gilt für die Schwangerschaftsglucosurie das gleiche, was wir über den normoglycämischen Diabetes gesagt haben, keine strenge Diät, kein Insulin, nur prophylaktische Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr

Macht man die einfachen Reduktionsproben oder die Gärungsprobe, so findet sich kein Unterschied zwischen Dextrose und Lavulose. Lavulose wird nur bei der Polarisation des Urins augenfällig, da die Lavulose das polarisierte Licht nach links, der Traubenzucker nach rechts dreht. Die reine Lavulose ist sehr selten. Sie tritt ohne die klinischen Zeichen der Zuckerkrankheit auf. O. Neubauer<sup>432</sup> beschreibt zwei charakteristische Fälle. Die Lavuloseausscheidung besteht nur bei Zufuhr von Lavulose, oder, wie Neubauer zeigen konnte, auch bei Zufuhr des Polysaccharids der Lavulose, des Inulins. Es wird

Auftreten  
anderer Zucker-  
arten im Harn  
Lavulose

scheint nach den Untersuchungen von Snapper<sup>433</sup> und Barendse<sup>434</sup> an der oberen Grenze der Norm zu sein. Bei Belastung mit 50 g Fructose steigt der Blutzucker auf ca. 200 mg %. In den Familien, in denen Lavulosediabetes beobachtet wurde, kommt auch echter Diabetes vor. Die an und für sich harm-

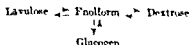
immer auf Anwesenheit von Lavulose zurückzuführen ist, ist nach O. Adler<sup>435</sup> nicht richtig. Ein eindeutiger Nachweis von Lavulose neben Glucose kann nur dann als geführt gelten, wenn Reduktionswert und Polarisationswert größere Verschiedenheit aufweisen. Meistens sind es nur kleine Mengen von Lavulose, die neben Dextrose auftreten. Es können aber auch größere Mengen der beiden Zuckerarten nebeneinander vorkommen (Zimmer<sup>436</sup>). H. Königsfeld<sup>437</sup> unterscheidet drei Formen der Lavulose

a) urino gene Lavulose: der Traubenzucker wird erst nach der Ausscheidung durch die Niere bei alkalischer Reaktion des Harns bei längerem Stehen in Lavulose übergeführt,

b) alimentäre Lavulose: bei Nahrungsüberlastung mit Lavulose kann wie bei Überfütterung mit Traubenzucker Lavulose im Harn auftreten

c) spontane Lavulose: die gleichzusetzen ist einem leichten Diabetes.

Das Wesen der Lavulose ist theoretisch von großem Interesse. Die Fructose geht nach Untersuchungen von S. Isaac<sup>438</sup> leichter in Glucose über als der Traubenzucker und wird deshalb für gewöhnlich vom Diabetiker besser toleriert. Um so merkwürdiger erscheint es, daß trotz der Fähigkeit, leichter in Glucose überzugehen, in seltenen Fällen die Lavulose ohne gleichzeitige Glucose im Harn auftritt. Nach Isaac<sup>439</sup> vollzieht sich die Glucosebildung über eine der Lavulose und der Dextrose, wahrscheinlich auch der Manno-ose eigenen Zwischenform der Fnoform



Es wäre denkbar, daß dieses Gleichgewicht nach der Seite der *Lavulose* verschoben ist und dadurch ein übermäßiger Gehalt der Säfte an *Lavulose* zustande kommt. Es könnte aber auch sein, daß bei einzelnen Individuen der sich

#### Lactosurie

*Lactosurie* tritt, wie auf S. 369 angegeben, bei Schwangeren und in der *Lactationsperiode* auf. Der *Milchzucker* ist *parenteral* zugeführt im intermediären Stoffwechsel nicht verwertbar, da ein milchzuckerspaltendes Ferment im intermediären Stoffwechsel anscheinend nicht vorhanden ist. Bemerkenswert ist, daß *Milchzuckerdarreichung* beim schweren Diabetiker unter Umständen die *Glucosurie* steigert (*Roubitschek*<sup>12</sup>).

#### Galaktosurie

Die *Galaktosurie* ist außerordentlich selten. *L. Langstein* und *Fr. Steinitz*<sup>43</sup> haben bei darmkranken Kindern *Galaktosurie* beschrieben. Bei diesen Kindern fand sich neben *Galaktose* auch *Milchzucker* im Urin. Infolge ungenügender *Saccharifizierung* *zucker* ins Blut übertreten. Ein Teil wäre Stoffwechsel aufgespalten worden, so daß die *Galaktose* in den Urin übertreten konnte. Dieser Auffassung widerspricht aber das Fehlen eines milchzuckerspaltenden Fermentes im intermediären Stoffwechsel, so daß auch die *Galaktose* wahrscheinlich vom Darm her in den Kreislauf gelangt ist. Diese Ansicht wird noch durch *Goppert*<sup>40</sup> gestützt, der zeigte, daß *Galaktose* bei verschiedenen Leberkrankheiten von Kindern nach *Milchzuckergenuß* im Urin auftritt. Die *Galaktosurie* der Kinder ist demnach ein Symptom einer Leberschädigung bei

#### Pentosurie

*Guanosinphosphorsäure* vor. Diese im Körper vorgebildeten *Mononucleotide* ent-

Verschiedene Autoren geben an, daß eine *rauhene* *Pentose* zugrunde liegt (*Neuberg*<sup>44</sup>). Bei einem Kranken eine d. *Xylose* im Harn, die in der *Nucleinsäure* enthaltene d. *Ribose*.

Für die Erkennung der *Pentosurie* ist Harn erst nach längerem Kochen, aber dann sehr plötzlich, auftritt. Obwohl der Harn *Fehling* und *Nylander* reduziert, ist er nicht garfäbig und meistens auch optisch inaktiv. Als charakteristische Reaktion für *Pentosen* im Harn ist die *Orcinprobe* zu nennen.

Man gibt zu ein paar Kubikzentimetern Harn ein Körnchen *Orcin* und die doppelte Menge *rauchender Salzsäure* und kocht auf ein kleines Volumen ein. Zuerst eine *rotviolette*, dann *deutliche Grünfärbung*. Verwechslung mit *Glucuronsäure* ist zu beachten. Das *Bromphenylosazon* gibt nach *Neuberg* einen charakteristischen *Schmelzpunkt*.

*E. Salkowski* und *Jastrowitz*<sup>45</sup> haben die *Pentosurie* erstmals als selbständige *Stoffwechselerkrankung* beschrieben. Seither sind *Veroffent*

lichungen über Pentosurie von I<sup>r</sup> Blumenthal<sup>412</sup>, M Bial<sup>413</sup>, C Neuberg<sup>414</sup>, P J Cammidge und H H A Howard<sup>415</sup> erschienen. Auf die Arbeit der letzteren Autoren sei besonders hingewiesen. Die Pentosurie hat häufig familiären Charakter. Bei Alkoholikern und Cocainisten kommt sie vorübergehend vor. Der C v Noorden<sup>416</sup> hat die Pentosurie scheint

nicht zu beeinflussen. Die Pentosurie hat  
auf e zu beeinflussen  
(Lu. Pentosurie hat

Neuberg<sup>414</sup> zu der Ansicht gebracht, daß die Pentose des Harns sich aus der Galaktose bilde. Cammidge und Howard<sup>415</sup> glauben, daß eine Leberschädigung die Pentosurie verursache, da gleichzeitig bei ihren Kranken Aminosäuren und Urobilin im Harn vermehrt auftraten. Inwieweit Darmstörungen (Obstipation) mit der Pentosurie ätiologisch zusammenhängen, wie Alexander<sup>410</sup> und auch C v Noorden<sup>417</sup> anzunehmen glauben, steht noch zur Diskussion. Es erscheint nach C v Noorden wohl möglich, daß infolge von Stuhlträgheit jugendlicher Pentosurie entstehen kann. Es erscheint aber sehr fraglich, ob alle Pentosurien in diesem Sinne zu erklären sind.

Die Pentosurie ist eine harmlose Erkrankung und hat mit dem Diabetes weder ätiologisch noch nosologisch irgendetwas gemeinsam. Die Pentosurie ist nur vom Standpunkt des intermediären Stoffwechsels aus von Bedeutung, da man unter Umständen hier Einblick gewinnen konnte, ob die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pentosen die Muttersubstanz für die im Harn erscheinenden Pentosen abgeben könnten.

Hypophyse und  
Glucosurie

aber an einem Tag mit 120 g Weißbrot zuckerfrei wurde. Umher weist mit Recht darauf hin, daß die durch Erkrankung des Hypophysenvorderlappens hervorgerufenen Zuckerausscheidungen sicherlich nicht dem insulinren Diabetes

nur die von vielen Autoren gemachte Beobachtung, daß die bei Hypophysen- oder Zwischenhirnerkrankungen beobachteten Glucosurien sowohl wegen ihres klinischen Verhaltens wie auch wegen ihrer relativen Unempfindlichkeit gegen

(Legroux<sup>418</sup>, H Senator<sup>419</sup>, H Freund<sup>420</sup> und andere), die einen Diabetes insipidus mit Glucosurie beobachteten, weisen allerdings auf einen gewissen Zusammenhang zwischen der Zuckerausscheidung bei den

können ebenfalls zu Zuckerausscheidungen kommen. Sattler<sup>421</sup> fand in seiner Basedowstatistik bei 3%

Glucosurie



gleichzeitig Diabetes Die Hyperthyreose geht meistens dem Diabetes zeitlich voraus v Noorden fand bei 1000 Diabetikern nur 6 gleichzeitig an Basedow Erkrankte v Noorden hat früher das Auftreten von Zuckerausscheidung bei Hyperthyreosen durch eine Korrelation der Schilddrüse mit dem Pankreas zu erklären versucht und die Zuckerausscheidung, hauptsächlich auf der Arbeit von Eppinger, Falta und Rudinger<sup>363</sup> fußend, als eine pathologische Einwirkung der Schilddrüse auf den Pankreasdampfer angesehen Ich glaube nicht, daß man diese Ansicht heute noch aufrechterhalten kann Der primäre Anstoß zur Zuckerausscheidung bei Schilddrüsenerkrankungen dürfte nicht auf eine Insuffizienz des insularen Organs zurückzuführen sein, sondern vielmehr durch eine gesteigerte Erregbarkeit des Sympathicus und der dadurch bewirkten adrenalen Glucogenmobilisierung hervorgerufen werden Zweifellos kann eine erhöhte Glucogenverzuckerung eine insular bedingte Insuffizienz der Glucogenneubildung nach sich ziehen, so daß bei Schilddrüsenerkrankungen noch häufiger als bei hypoein  
daß

ausscheidung bleibt oft sehr lange, viele Monate nach Absetzen des Thyreoidins bestehen Die Komplikation des Basedow mit echtem Diabetes ist klinisch sehr ernst zu werten Sattler<sup>456</sup> berichtet von einer Mortalität von 60% bei ausgesprochenen Basedowfällen Die therapeutische Beeinflussung dieser Kranken ist außerordentlich schwer, da man den Basedowkranken wenig Fleisch geben soll und meistens eine starke Abneigung gegen Fett besteht Zudem führen

durch Kohlenhydratnahrung im zu sein, das übermäßige Nahrungssteigernden Eiweiß abzudecken mit reichlicher Kohlenhydratzufuhr bei hyperthyreoidischen Diabetikern unter klinischer Aufsicht machen, da gerade diese Kranken außerordentlich leicht hypoglycämische Zustände bekommen, die bei der allgemeinen Kreislaufschwäche bedrohlich werden können

Eine primäre Einwirkung der Geschlechtsdrüsen auf den Zuckerhaushalt ist nicht bekannt Jedoch finden sich sehr häufig sowohl bei hypophysären Störungen wie auch bei hyperthyreoidischen Individuen gleichzeitig mit einer Veränderung der Sexualfunktion nicht allzu selten Zucker im Harn Hier sind aber die Beziehungen zur Zuckerausscheidung nicht primär durch die Keimdrüsen verursacht

Das klinische Bild des Nebennierenschwundes zeigt entsprechend der Minderderung der Adrenalinsekretion eine Hypoglycämie und eine erhöhte Zuckertoleranz (Eppinger, Falta und Rudinger<sup>363</sup>, C v Noorden<sup>217</sup>) Über die gegenteiligen Zustände, der Nebennierenhyperplasie (Adenom der Nebennieren), besitzen wir keine ausreichenden Angaben H Strauß<sup>457</sup> veröffentlichte in jüngster Zeit eine Krankengeschichte, bei der klinisch Hirsutismus, Hypertonie und bei einem an der oberen Grenze der Norm sich haltenden Blutzucker Glucosurie bestand Die Autopsie ergab einen Nebennierentumor der chromaffinen Substanz H Strauß bezeichnet die Glucosurie als normoglycämisch Allerdings blieb der Blutzucker bei Belastung mit 50 g Traubenzucker nach 3 Stunden noch erhöht und die Zuckerausscheidung im Harn stieg nicht unwesentlich an Es überrascht, daß bei derartigen Tumoren mit Anhäufung von

Geschlechtsdrüsen und Glucosurie

benennen und Glucosurie

chromaffinen Zellen nicht dauernd Hyperglucämie besteht. Nach den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen scheint auch die Glucosurie kein konstantes Symptom der Nebennierenhyperplasie zu sein. Es liegen aber viel zu wenige Beobachtungen vor, um hier den kausalen Zusammenhang der

werden. Die Nebennierenglucosurien sind nicht gleichzusetzen der insulinaren Glucosurie, hier eine übermäßige Mobilisation des Leberglycogens, dort ein

Neurinom anscheinend normoglycämisch auftreten kann, läßt die Erklärung der normoglycämischen sog. renalen Glucosurie als rein durch die Nieren bedingt zweifelhaft erscheinen. Obwohl ein gewisser renaler Faktor bei jeder Glucosurie mitspielen kann, scheint es doch möglich, daß die nichtinsularen Glucosurien zum größten Teil durch eine übermäßige Mobilisation des Leberglycogens, die auf endokrinem oder rein nervösem Wege ausgelöst wird, verursacht werden können. Jedenfalls darf man die zweifellos bestehende Tatsache des normalen Blutzuckerspiegels bei bestehender Glucosurie nicht eindeutig auf eine über schwellige Panktion der Nierensekretion zurückführen.

Das Symptom der Zuckerausscheidung ist ätiologisch nicht einheitlich zu bewerten. Es kann nach unseren Ausführungen durch zwei verschiedenartige anatomische und funktionelle Störungen verursacht sein. Heute ist erwiesen, daß der klassische Diabetes mellitus einzig und allein durch eine funktionelle oder anatomische Veränderung der Langerhansschen Inseln hervorgerufen wird. Ein verschwindend kleiner Teil der Fälle von Zuckerausscheidung ist nicht in das Bild des Diabetes mellitus einzubeziehen. Diesen seltenen Fällen liegt

Ätiologie  
des Diabetes  
mellitus

Charcots<sup>223</sup> hebt in seinem klassischen Lehrbuch über den Diabetes 1845 die Bedeutung des Pankreas für das Zustandekommen der Erkrankung hervor. Lancéaux<sup>222</sup> beschrieb im Jahre 1877 auf Grund mehrerer anatomischer Beobachtungen eine besondere Form des Diabetes, den „Diabète pancréatique ou Diabète maigre“. Diese Form sollte sich durch plötzlichen Beginn und durch ungemein bösartigen Verlauf von anderen Diabetesfällen auszeichnen. Aber erst durch die fundamentalen Untersuchungen von v. Mering und Minkowski<sup>224</sup> ist das Pankreas als ein Mittelglied erkannt worden.

zu  
d

Diabetes in jeder Weise gleichkam. F. L. Opie<sup>225</sup> gebührt das Verdienst, nachhaltig auf die von Langerhans beschriebenen Zellkomplexe, die sog. Langerhansschen Inseln des Pankreas, für die Ätiologie des Pankreas hingewiesen zu haben. Eine besondere Stütze für die Inseltheorie des Diabetes brachte die

Feststellung daß nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge nach dem Darm zu kein Diabetes auftrat Nach Unterbindung der äußeren Sekretion

erhalten bleibt

Die Krönung dieser anatomischen und experimentellen Untersuchungen bildeten die Arbeiten von Banting und Best<sup>228</sup> welchen es gelang nach Unterbindung des Pankreas beim Hunde aus den verbleibenden Inselkomplexen ein Extrakt (Insulin) darzustellen welches die diabetischen Krankheitserscheinungen zum Verschwinden brachte. Bei gewissen Fischen (Teleostiern besonders *Lophius piscatorius* und *Scorpaena scropha*) kommen die Langerhansschen Inseln getrennt vom wenig entwickelten eigentlichen Pankreasgewebe als eigene Organe vor. Aus diesen Organen lassen sich ebenfalls stark antidiabetisch

en Autoren die  
m Inselgewebe  
mer<sup>455</sup> Sey  
h sich in Insel  
' h sei De  
n Leben  
acinosen

Gewebes statt. Herxheimer und Moldenhauer glauben daß nach Unterbindung der Pankreasgänge sich auch im postfotalen Leben Inselzellen aus Acinuszellen bilden so daß ein Teil der restierenden Inselzellen sich auch aus einer Umbildung von Acinuszellen rekrutiere. Als besonderen Analogiebeweis führt Herxheimer die Erscheinung an welche nach schwerer Erkrankung des Leberparenchyms zu sehen ist wo aus Gallengangszellen sich bei schwerer Destruktion Leberparenchymzellen neu bilden können. Wie man sich zur anatomischen Genese der Inselzellen auch stellen mag ob man mit Weichselbaum<sup>454</sup> Macleod<sup>114</sup> und anderen die Inselzellen als entwicklungsgeschichtlich gesonderte Drüse oder ob man sie mit Herxheimer<sup>455</sup> als entwicklungsgeschichtlich in wechselseitiger Beziehung zu dem acinos tubulösen Gesamtkomplex stellt so wird (

apparates sich nicht hat nachweisen lassen. Diese negativen Befunde  
immer wieder vor d. Zweifel über  
den atologischen Z  
von Sauerbeck<sup>458</sup> wurde doch  
daß das Gesamtgew  
und nur den  
1000 Teil der Pankreasdrüse ausmacht. In neuerer Zeit konnte Allen<sup>459</sup> in aus

gedehnten Untersuchungen an pankreatektomierten Hunden zeigen, ein wie kleiner Teil der Drüse noch genügt, um die Entstehung eines Diabetes zu verhindern eine Tatsache, die allen welche selbst Pankreasexstirpationen ausführten, schon lange unliebsam bekannt war Andererseits muß man aber sagen, daß bei Hunden oft schon ein kleiner Eingriff am Pankreas genügt, um einen progredienten Diabetes zu erzeugen, der wie die Autopsie dann aufweist, in einem chronisch entzündlichen Vorgang, der die ganze Drüse langsam ergreift, seine Ursache hat Allen<sup>459</sup> gibt an daß auch das Gegenteil der Fall sein kann Bei partieller Exstirpation des Pankreas kann der hinterbleibende Rest sich nicht nur gesund erhalten sondern auch in manchen Teilen hypertrophieren und das noch vorhandene Inselgewebe eine kompensatorische Hypertrophie aufzeigen Vielleicht spielen hier heimers eine Rolle Eines geht der Inkretorgane und nicht man Pankreas hervor daß es nicht erlaubt ist allein aus der anatomischen Intaktheit

tischen ohne stärkere anatomische Mitbeteiligung des insulären Systems immer auf den Zusammenhang der Inselstörung mit dem Diabetes aufmerksam gemacht Aber trotzdem waren es immer wieder die vielen negativen Befunde, welche Zweifeln die insulare Genese des Diabetes bis zur Entdeckung des Insulins nicht eindeutig erscheinen ließ Heute kann man mit den neueren anatomischen Untersuchungsmethoden wohl in den allermeisten Fällen, v Noorden<sup>217</sup> glaubt bereits in 90%, auch anatomisch die Insel-schädigung erweisen Weichselbaum<sup>464</sup> unterschied drei anatomische Formen der insularen Veränderung

1 Sklerose und Atrophie der Inseln, hauptsächlich infolge von Gefäßerkrankung von entzündlichen Veränderungen in der Umgebung des Pankreas, akuter und chronischer Pankreatitis vorübergehenden infektiösen Pankreasentzündungen

2 Hyaline Degeneration der Inseln Meistens ungeklärte Ursache manchmal

Überbelastung des Inselsystems mit, sei es, daß die Überbelastung durch Kohlenhydrate oder durch Überernährung zustande komme Ein Beweis für diese

Diabetikern finden, anatomische Ursache nun gleichzeitig eine arteriosklerotischer

oder luertischer Natur vorliegt Die elektive Inselkrankung wie sie dem klinischen Bilde des Diabetes zugrunde liegt, finden wir in ihrer reinsten Form nur beim jugendlichen Diabetes (Heberberg) Die anatomische Ursache dieser elektiven Inselkrankung ist noch vollständig ungeklärt Inwieweit hier erbte

Minderwertigkeit, Geschlecht und Rasse eine Rolle spielen können, soll weiter unten besprochen werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit scheinen endogene Momente, die wir mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden noch nicht fassen können, für das Zustandekommen der elektiven Inselkrankung aus schlaggebend zu sein. Diese Erkrankung dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit zunächst überhaupt nicht in einer anatomischen Veränderung sich äußern, sondern nur in einer eingeschränkten Funktionsbreite der endokrinen Sekretion sich kundtun. Wir sehen hier in gewissem Sinne eine Parallele zur Gicht, bei der zunächst das Vermögen, die Harnsäure zu konzentrieren, in der Niere nachläßt und erst in den späteren Stadien sich die anatomische Veränderung der Niere hinzugesellt. Die Funktion eines Organes hängt zweifellos von den nervösen Impulsen ab. So dürfte auch hier die primäre Störung nicht im Erfolgsorgan selbst, als vielmehr in der übergeordneten, nervösen Regulation zu suchen sein. Die Parallele mit der Gicht ließe sich noch weiterspinnen. Bei der Gicht unterscheiden wir eine primäre, konstitutionelle Gicht, die zuerst mit der Funktionsstörung beginnt und dann erst in den spätesten Stadien eine anatomisch sichtbare Veränderung nach sich zieht. Bei der sekundären Gicht finden wir zunächst schwere anatomische Veränderungen der Niere, sei es durch Gefäß- oder infektiöse entzündliche Erkrankungen. Aus dieser schweren durch exogene Noxen verursachten Organstörung kann sich eine sekundäre Gicht entwickeln. In gleicher Weise dürfte auch beim Diabetes eine primäre konstitutionelle Funktionsstörung des Inselsystems das klassische Bild des Diabetes mellitus auslösen, während Gefäßerkrankungen und Infektionskrankheiten, die den ganzen Organismus befallen, auch im Pankreas schwere Veränderungen setzen können und sekundär zu einem richtigen Diabetes mellitus Veranlassung geben. Das Gemeinsame dieser Stoffwechselerkrankungen ist eben, daß sie einerseits lediglich endogen durch eine Einschränkung der Funktionsbreite, andererseits durch exogene Noxen, die das funktionstüchtige Organ befallen und durch anatomische Veränderungen einen Funktionsausfall bedingen, ausgelöst werden können.

Von Infektionskrankheiten, die das Pankreas selbst betreffen, hat keine Infektion eine besondere Neigung, sich im Pankreas zu lokalisieren. Es kann aber bei jeder Infektion, sei es eine Streptokokken- oder Staphylokokkeninfektion oder sei dies eine Diplokokken- oder eine andere Infektion zu einer akuten oder chronischen Pankreatitis kommen, die aber nicht immer eine diabetische Erkrankung nach sich zieht. Am häufigsten führen Gefäßerkrankungen des Pankreas, sei es daß sie arteriosklerotischer oder luischer Natur sind, zur Zuckerkrankheit. Der Altersdiabetes ist immer durch eine Sklerose der Pankreasgefäße verursacht. Obgleich man gemeinhin annimmt, daß der Altersdiabetes prognostisch günstig zu beurteilen ist, kann es doch durch starke Gefäßveränderungen zu einer so hochgradigen Atrophie und Verkleinerung der Drüse kommen, daß die Langerhansschen Inseln vollständig zugrunde gehen und ein schwerer Diabetes auf arteriosklerotischem Boden entsteht. In gleichem Sinne kann auch eine Arteriosklerose schwere Pankreasveränderungen auslösen, so daß Hypertension und Glucosurie eine gemeinsame Ursache haben. Besonders zu erwähnen sind die toxischen Schäden, die meistens gleichzeitig Leber und Pankreas in Mitleidenenschaft ziehen und zu einer gleichzeitigen Degeneration des Leber- und Pankreasparenchyms führen. Nicht allzu selten ist die richtige Lebercirrhose auch mit einer Cirrhose des Pankreas verknüpft. Je nachdem die Langerhansschen Inseln in den cirrhotischen Komplex mit eingebegriffen sind, kommt es zur Zuckerausscheidung. Bei diesen Leber- und Pankreaserkrankungen ist meistens eine abnorme Pigmentanhaftung in der Haut festzustellen, die diesem Krankheitsbild den Namen Bronzediabetes eingebracht hat. Das Pigment bei diesen

Erkrankungen stammt vom Blutfarbstoff. Merkwürdigerweise finden wir bei der akuten Pankreasnekrose, d. h. bei der Fettgewebsnekrose mit Pankreatitis keine Zuckerausscheidung. Auch bei denjenigen Kranken, bei denen ich diesen schweren Zustand durch Operation überwinden sah, hat sich keine Zuckerausscheidung an die akute Pankreatitis angeschlossen.

Von großem Interesse ist es, die Hilfsursachen zu ergründen, welche die hereditäre konstitutionelle Funktionsuntüchtigkeit der Langerhansschen Inseln bewirken. Hier spielen zweifellos hereditäre Momente die wichtigste Rolle. Naunyn findet in seinen Fällen 20%, v. Noorden 18 5%. Die Zahlen anderer Autoren bewegen sich in der gleichen Größenordnung. Sie wurden aber meines Erachtens viel höher sein, wenn man die Kranken, bei denen eine Alters- oder infektiöse Ursache für die Pankreasstörung vorliegt, ausschalten würde und lediglich nur die mit Sicherheit endogenen Fälle in den Kreis der Statistik einbezöge. Nach den Mendelschen Gesetzen ist es einleuchtend, daß der Diabetes vererbt werden kann, aber nicht vererbt werden muß. F. Pick<sup>466</sup> zeigt mehrere Fälle von dominantem Erbgang. Auch S. Hansen<sup>461</sup> veröffentlichte einen Stammbaum, bei welchem der Diabetes in drei Generationen dominant vererbt wurde.



Abb. 78a. Dominante Vererbung des Diabetes (Nach S. Hansen)

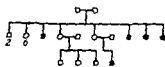


Abb. 78b. Recessive Vererbung des Diabetes (Nach S. Hansen)

Nach dem gleichen Autor findet aber die Vererbung häufiger sogar recessiv als dominant statt. Leider ist die Durcharbeitung von Diabetikerstammbäumen im Hinblick auf die Mendelschen Regeln bisher viel zu wenig durchgeführt worden. Es liegt dies in erster Linie an der Unkenntnis der weitesten Kreise ihrer Aszendenz. Andererseits sind die Angaben in adeligen Familien, bei denen die Aszendenz festgelegt ist, über die Krankheiten der Vorfahren so dürftig, daß auch hier der Versuch, Material herbeizuschaffen, scheitert. Meines Erachtens geht aber v. Noorden zu weit, wenn er die ererbte Krankheitsbereitschaft für den Diabetes nur als einen Ausschnitt der ererbten Minderwertigkeit des gesamten endokrinen Systems bezeichnet. v. Noorden glaubt, daß einmal auf diese Weise in einer Familie Diabetes, Fettsucht oder Kretinismus in der Deszendenz wechselseitig in Erscheinung tritt. Man relativ selten andere in Diabetikerfamilien vor.

Wir ja schon andererseits bei diabetischer Erkrankung eine ausgesprochen erbliche Erkrankung ist, nichts über die Ursache der ererbten Minderwertigkeit des Inselsystems. Wir können vorläufig nur die Tatsache registrieren.

Nicht nur in einzelnen Familien, sondern auch bei ganzen Rassen scheint eine Neigung zu einem funktionell unterwertigen Inselsystem zu bestehen und dadurch eine Prädisposition für den Diabetes vorzuliegen. Die Häufigkeit der diabetischen Erkrankung bei Juden weist eindeutig in dieser Richtung. (v. Noorden, 1914, S. 100). Die Häufigkeit der diabetischen Erkrankung bei Juden weist eindeutig in dieser Richtung.

Zuckerpatienten ist 40% auf Juden, 60% auf Nichtjuden C v Noorden hebt hervor, daß besonders die wohlhabenden Juden an Diabetes erkranken, während die arme jüdische Bevölkerung keinen so hohen Diabetesstand zeigt Gerade

Degenerationskrankheiten Vorschub leisten Von anderen Rassen als von den Juden ist eine Häufigkeit des Diabetes nicht bekannt Besonders darauf hin zuweisen wäre auch, daß bei den in großen Mengen Kohlenhydrat essenden Völkern, wie den Japanern, eine besondere Disposition zum Diabetes nicht vorhanden ist

Geschlecht Ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht wurde früher angenommen, da nach den verschiedenen Statistiken Männer häufiger befallen seien als Frauen Auch in England zeigt die Statistik nach C Pirquet<sup>44</sup> im Gegensatz zu früheren Jahren jetzt mehr Frauen an Diabetes leidend als Männer Eine Ursache dieses Wechsels der Häufigkeit des Diabetes auf beide Geschlechter ist ungeklärt, sie dürfte wahrscheinlich weder ursächlich noch nosologisch von Bedeutung sein

Alter alter kann die 1 h im Alter Der Diabetes st die Insulin- n zweiten bis

ritten Dezennum ist die diabetische Erkrankung nicht allzu häufig Gegen Ende des dritten Dezennums nimmt die Zahl der Diabetiker wieder zu Das

das Auftreten und die Sterblichkeit an Diabetes in den verschiedenen Lebensaltern In den neueren Statistiken aber, besonders in der preußischen Statistik über die Todesfälle, hat sich dieses Verhältnis der beiden Geschlechter zur Diabetesmortalität annähernd gleichgestaltet

Vorkommen des Diabetes mellitus in den verschiedenen Lebensaltern  
(nach C v Noorden)

| Dezennum    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5     | 6    | 7    | 8                                       |
|-------------|------|------|------|------|-------|------|------|---|
| Frerichs    | 1,0  | 7,0  | 10,0 | 18,0 | 25,0  | 26,0 | 11,0 | 1,00% der Fälle                         |
| Seegen      | 0,5  | 3,0  | 16,0 | 16,0 | 24,0  | 30,0 | 10,0 | 0,50% „ „                               |
| Grube       | —    | 1,7  | 2,8  | 11,2 | 23,1  | 39,5 | 18,1 | 3,40% „ „                               |
| Schmitz     | 0,83 | 4,13 | 9,33 | 17,3 | 22,3  | 32,6 | 10,0 | 3,30% „ „                               |
| Pavy        | 0,58 | 4,19 | 7,13 | 16,4 | 24,9  | 30,7 | 13,4 | 2,56% „ „                               |
| Kulz        | 1,0  | 3,0  | 4,6  | 17,2 | 36,0  | 26,8 | 9,2  | 0,10% „ „                               |
| C v Noorden | —    | 0,43 | 2,43 | 10,0 | 21,0  | 17,7 | 4,04 | 0,43% leichte                           |
|             | 1,43 | 2,43 | 6,0  | 9,57 | 12,57 | 11,0 | 2,14 | — „ schwere u<br>mittelschwere<br>Fälle |

Beruf Manche Berufe liefern relativ eine große Zahl von Diabeteskranken An der Spitze stehen diejenigen Berufe, welche mit Lebensmittelverkauf zu tun haben und bei denen die Gelegenheit zur Mast gegeben ist Die Metzger, Gastwirte,

Brauer und nicht zuletzt die Winzer und Weinhändler erkranken häufig an Zuckerharnruhr. Diabetes ist in Weindländern viel häufiger als in Bierländern. In München gibt es viel weniger Diabetiker als am Rhein. Besonders trifft dies für die diabetische Erkrankung im vierten bis fünften Lebensdezennium zu. Vielfach wird angenommen, daß die geistigen Berufe besonders zur Zuckerkrankheit disponieren. Dieser Ansicht ist nur mit Vorbehalt zuzustimmen. Von den geistigen Berufen scheinen nur die besondere Neigung zur diabetischen

achtung durchaus bestätigen. Der Abhängigkeit der Höhe der Zuckerausscheidung von seelischen Erregungen wurde ja bereits ausführlich Erwähnung getan.

In Preußen starben an Zuckerkrankheit in den einzelnen Altersklassen (nach C. v. Noorden)

| Jahr | 0-20 |     | 20-30 |     | 30-40 |     | 40-50 |     | 50-60 |     | 60-70 |     | 70-80 |     | Über 80 Jahr |
|------|------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|--------------|
|      | m    | w   | m     | w   | m     | w   | m     | w   | m     | w   | m     | w   | m     | w   | m            |
| 1913 | 175  | 123 | 147   | 100 | 179   | 116 | 203   | 142 | 525   | 368 | 577   | 495 | 223   | 252 | 20 24        |
| 1914 | 145  | 121 | 130   | 85  | 176   | 106 | 333   | 157 | 570   | 404 | 668   | 537 | 213   | 285 | 23 21        |
| 1915 | 126  | 106 | 121   | 84  | 173   | 91  | 255   | 176 | 499   | 325 | 562   | 506 | 216   | 217 | 29 22        |
| 1916 | 151  | 87  | 103   | 79  | 165   | 86  | 215   | 142 | 425   | 335 | 546   | 475 | 210   | 211 | 11 22        |
| 1917 | 107  | 90  | 94    | 76  | 160   | 86  | 217   | 120 | 397   | 287 | 514   | 383 | 203   | 182 | 23 15        |
| 1918 | 120  | 92  | 103   | 78  | 157   | 92  | 194   | 123 | 372   | 226 | 368   | 271 | 167   | 131 | 16 9         |
| 1919 | 111  | 99  | 108   | 101 | 111   | 96  | 196   | 104 | 322   | 200 | 381   | 290 | 153   | 101 | 3 14         |
| 1920 | 119  | 99  | 129   | 80  | 123   | 112 | 165   | 115 | 303   | 220 | 310   | 273 | 127   | 103 | 17 9         |
| 1921 | 128  | 95  | 106   | 85  | 127   | 107 | 166   | 145 | 323   | 291 | 340   | 315 | 145   | 156 | 13 11        |
| 1922 | 139  | 99  | 139   | 86  | 133   | 102 | 192   | 141 | 394   | 289 | 382   | 385 | 175   | 191 | 12 14        |
| 1923 | 148  | 103 | 160   | 95  | 160   | 119 | 186   | 136 | 430   | 292 | 456   | 368 | 202   | 184 | 16 10        |

Ob der Diabetes in der wohlhabenderen Bevölkerung tatsächlich häufiger ist als bei der ärmeren

kann man durch Statist.

Privatpraxis kann sehr verschieden sein. Die Statistik beruht sich auf der allgemeinen Statistik.

störung der Inselzellen des Pankreas angesehen. Die inkretproduzierende Funktion der Langerhansschen Zellkomplexe ist von nervösen Impulsen abhängig. Zweifellos muß nach dieser Auffassung auch vom Nervensystem her die Auslösung der diabetischen Stoffwechselerkrankung möglich sein. Das Vorkommen eines neurogenen Diabetes ist von allen Autoren anerkannt. Es ist aber noch durchaus ungeklärt, inwieweit dieser neurogene Diabetes tatsächlich mit dem insulinären Diabetes mellitus identisch ist. Seit dem Zuckerstich von Claude Bernard wissen wir, daß die nervös bedingten Glucosurien, seien sie durch eine Verletzung der sympathischen Zentralorgane, seien sie durch Veränderungen im peripheren Sympathicus ausgelöst, in dem Sinne wirken, daß durch eine Adrenalin ausschüttung zusätzl. Glucogen verzerktert wird und durch eine dauernde Tonussteigerung des sympathischen Systems diese verstärkte Mobilisation lange Zeit anhalten kann, so daß es zu einer dauernden Zuckerausscheidung kommt. Diese Art der Glucosurie, die wir nach v. Noorden als „chromaffine Glucosurie“ bezeichnet haben, ist aber in ihrem Entstehungsmechanismus durchaus ver-



schieden von der „insularen Glucosurie“ Hier kann das Glucogen gebildet werden es kommt durch eine Störung des chromaffinen Systems zu einer verstärkten Ausschüttung von Zucker. Dort kann infolge des Fehlens des Insel

surie ein richtiger, insularer Diabetes entwickelt, indem der verstärkten Glucogen verzuckerung das Inselorgan nicht mit einer gleich starken Glucogensynthese nachkommen kann Dieser Mechanismus eines sich aus einer chromaffinen Glucosurie sich entwickelnden insularen Diabetes dürfte nicht allzu häufig sein Wir haben bereits bei der Besprechung der Schwangerschaftsdiabetes darauf hingewiesen

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die neurogen entstandene Glucosurie, der traumatische Diabetes, die Glucosurie nach exogenen und endogenen Schädigungen des sympathischen Systems in den meisten Fällen als chromaffine Glucosurie zu deuten ist, daß aber der Entstehungsmechanismus eines neurogen

..

konnte

theorie des Diabetes und der Insulinwirkung

Die diabetische Störung zeigt in ihrem Stoffwechselverhalten vier anscheinend vollständig verschiedene Symptome, die aber in ihrem ätiologischen Zusammenhange mit größter Wahrscheinlichkeit auf einen einzigen Funktionsausfall zurückzuführen sind Alle vier Symptome werden ja auch durch die Zufuhr eines einzigen Agens das dem Diabetischen ungenugend zu Gebote steht, des Insulins mit einem Schlage behoben

Die vier Kardinalsymptome der diabetischen Störung sind

- 1 die ungenügende Glucogenbildung mit ihrer Folge, der Hyperglucamie und Glucosurie,
- 2 die ungenügende Kohlenhydratverbrennung in der Leber,
- 3 die krankhaft gesteigerte Gluconeogenese, d. h. die übermäßig gesteigerte Neubildung von Kohlenhydraten aus Nichtkohlenhydraten,
- 4 die Bildung von Ketonkörpern als Ausdruck eines unvollständigen Abbaues von Fettsäuren und bestimmter Aminosäuren

Eine Theorie des Diabetes kann nur dann befriedigen, wenn sie diesen vier abwegigen Erscheinungen des Stoffwechsels von einem Gesichtspunkt aus gerecht wird

n

s

d

lung führe und einen „schweren“ Diabetes, bei dem das Zelleben des Organismus zum Zuckerabbau nicht mehr voll befähigt sei Diese letztere Ansicht führte zu der Auffassung, daß tatsächlich im Diabetes der Zucker im Or

kohlenhydrate zu verwerten, an Der Zucker kann nur ungenügend werden, staut sich im Blute an und wird dann von der Niere ausgeschieden Da der Zucker von den Geweben nur ungenügend verwertet werden kann, kommt

es trotz der Zuckerstauung in den Säften zu einem Zuckerhunger der Gewebe

Aminosäuren da diese Substanzen zum vollständigen Abbau eine unbeschränkte Verbrennungsfähigkeit des Zuckers zur Voraussetzung haben. Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate. Als Stütze dieser Theorie welche die diabetische Störung in einem teilweisen Unvermögen das Kohlenhydrat zu ver trennen erblickt wurde von Minkowski und anderen angeführt daß beim vollständigen Diabetes der Gesamtnahrungszucker im Harn ungenutzt wieder erscheint und sogar über das Nahrungskohlenhydrat hinaus Zucker im Harn ausgeschieden wird. Auch der niedere respiratorische Quotient und sein konstantes Verharren auf niederen Werten während der diabetischen Störung zeigt an daß der diabetische Organismus wenig Kohlenhydrate verbrennt. Warum der Traubenzucker vom Diabetischen nicht verbrannt werden konnte können die Verfechter dieser Auffassung nicht angeben. Sie mutmaßen aber daß der Trauben

ein anderes Isomeres der Glucose (man versuchte eine solche als  $\gamma$  Glucose ver geblich zu identifizieren) zu erbringen

der  
einer  
geru

Diese von C. v. Noorden<sup>112</sup> vertretene Theorie sieht das primäre Geschehen der diabetischen Störung in einer übermäßigen Verzuckerung des Leberglycogens welche durch einen Fortfall des Pankreasinsekretes zustande kommt. Nach seiner Ansicht bewirkt das Pankreasinsekret dem Adrenalin gegenentgegengesetzte Funktionen. Die übermäßige Einwirkung des Adrenalins ist die Glycogenverzuckerung aus. Der Wegfall des Pankreas gibt der Adrenalinwirkung freie Bahn. Er betont ausdrücklich Nicht die Polymerisation der Dextrose zu Glycogen ist gestört sondern seine Fixation in den Zellen. Die normal physiologisch eingeschaltete Wehr des sofortigen Wiederzerfall von Glycogen zu Zucker und Abfluß des letzteren in die Blutbahn regelt je nach Bedarf sich öffnend und schließend ist unlicht geworden und hindert die Füllung des Staubeckens (mit anderen Worten die Fixation). Der Wegfall der Hemmung ist Ursache des Glycogen schwundes. Durch diesen übermäßigen Zerfall von Glycogen der nicht nur in der Leber sondern in schwer diabetischen Fällen auch im Muskel stattfindet

leche die Ursache  
Hierbei kamen  
dann weiterhin  
is Ansicht auch

aus Fett gebildet. C. v. Noorden faßt seine Auffassung dahin zusammen. Die krankhaft verstärkte Erregung bzw. Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparates die zu Überproduktion von Zucker führt beruht auf Wegfall normaler Hemmungen welcher der Zuckerbildung aus Glycogen und aus Fettsäuren ent



ist. Ware die primäre Ursache der diabetischen Störung eine verstärkte Ver-

den leinsten Beweis zu erbringen daß ein antidiastatischer Einfluß statt hat. Im Gegenteil im schwersten Zustand der Insulinwirkung bei der Insulin hypoglycämie vermag das Adrenalin eine verzuckernde Wirkung auf das Leber glucogen auszulösen. Andererseits sehen wir bei glucogenfreien Lebern durch Insulin Glucogen in den Leberzellen wieder auftreten sowohl beim Diabetischen als auch beim Normalen (Frank Nothmann und Hartmann<sup>466</sup>)

tische Störung sitzt demnach nicht wie v Noordens annehmen glaubt in einer verminderten Fixation des Glucogens sondern in einer verminderten Bildung des Glucogens

Der zweite Einwand gegen die v Noordensche Auffassung ist der Einwand gegen seine Vorstellung daß die Überproduktion von Zucker nicht an den Schwund von Glucogen geknüpft ist sondern eine selbständige Erscheinung wäre die in einer krankhaft gesteigerten Reaktion auf normale Signale der Zuckerbildung (Gluconeogenie) zu suchen ist

Der dritte Einwand den man gegen die v Noordensche Auffassung erheben kann ist die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett ein Vorgang der bis heute noch vollständig unerwiesen ist

Das vierte und entscheidende Moment die v Noordensche Theorie abzulehnen ist die Unmöglichkeit mit der v Noordenschen Auffassung die Bildung der Acetonkörper in Einklang zu bringen. v Noordens versucht im Anschluß an Geelmu aus Fett

Beweis

scheinlichkeit sagen daß die v Noordensche Auffassung den experimentellen Tatsachen eine Deutung gibt die nicht zwingend ist

Alle diese Theorien die zum großen Teil vor der Entdeckung des Insulins

gegentreten. Zu starkerer Hemmungslosigkeit der Zuckerbildung aus Fett kommt es wahrscheinlich erst dann, wenn die Zellen der Leber gänzlich an Glucogen verarmen. Dem krankhaften Geschehen entspringt eine Störung der Regulation, welche die Zuckerlieferung dem jeweiligen Bedarf der Gewebe anpaßt. Die Natur der Signale, welche der Zentrale den Bedarf kundgeben ist einstweilen nicht bekannt. Daß der Glucogengehalt der Muskeln, vor allem aber der Leber hierbei eine Rolle spielt, halten wir für wahrscheinlich, dagegen für unwahrscheinlich, daß krankhafte Stärke oder krankhafte Art dieser Signale Ursache der gesteigerten Zuckerproduktion des Diabetikers ist. Wir suchen die Ursache hierfür in krankhafter gesteigerter Reaktion auf normale Signale und auf sonstige normale Erreger der Zuckerbildung. Die krankhafte Stärke der Reaktion ist bedingt durch krankhafte veränderte Tätigkeit funktionell verbundener Organe, vor allem des dampfenden pankreatischen Inselsystems. Das Wesentliche dieser Auffassung ist das Unvermögen der Leber, Glucogen zu speichern (nicht Glucogen zu bilden!) eine Störung, die auf einer Diskrepanz der glucogenmobilisierenden, adrenalen Reize und glucogenfixierenden, pankreatischen Reize zurückzuführen ist. Gleichlaufend mit dieser Störung entsteht dann die vermehrte Zuckerproduktion aus Nichtkohlenhydraten.

C v Noorden halt der Theorie, welche in einer eingeschränkten Zuckerverbrennung die Ursache der diabetischen Störung sieht, als gewichtigstes Argument entgegen, daß sowohl der schwere Diabetiker als auch das pankreaslose Tier in seinen muskulären Organen ständig Zucker verbrenne. Die Versuche von Starling und Patterson<sup>393</sup> an Herzen pankreasdiabetischer Tiere wie auch die Untersuchungen von Macleod und Pearce<sup>462</sup> an der Muskulatur pankreasdiabetischer Tiere als auch die gleichnamigen, schonen Untersuchungen von Burn und Dale<sup>251</sup> zeigen, daß diese Organe in gleicher Weise Zucker verwerten können wie normale Tiere.

Der zweite Einwand C v Noordens besteht darin, daß die Minderverbrennungstheorie eine leicht verbrennliche Zwischenform voraussetzt, die nach den bisherigen Untersuchungen nicht gefunden wäre. Das dritte wichtige Argument, welches C v Noorden gegen die Minderverbrennungstheorie aufwirft, wäre die Tatsache, daß der niedere respiratorische Quotient, welcher ein Fehlen der Zuckerverbrennung anzeigen solle, durch Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat zustande komme. Gegen den ersten Einwand ist zu sagen, daß nie behauptet worden ist, daß im diabetischen Organismus überhaupt kein Zucker verwertet wird und daß auch die Minkowskischen<sup>268</sup> Befunde des völligen Wiedererscheinens der Nahrungskohlenhydrate im Urin nicht dahin gedeutet worden sind, daß überhaupt keine Zuckerverbrennung stattfindet. Es wurde nur einer erheblichen Verminderung der Zuckerverbrennung das Wort geredet. Immerhin ist gerade dieser Einwand, daß in der Muskulatur auch im schwersten Diabetes dauernd Zucker verwertet wird, der schwächste Punkt der Minderverbrennungstheorie gewesen. Der zweite Einwand, daß eine labile Zwischenform weder früher noch jetzt durch Insulin aufgefunden wurde, besteht zu Recht. Er trifft aber nicht die Minderverbrennungstheorie in ihrem Kernpunkte. Der dritte Einwand, daß der respiratorische Quotient im schweren Diabetes sehr niedrig wäre, weil die sauerstoffarmen Fette in sauerstoffreiche Kohlenhydrate umgewandelt wurden, ist bis heute hinfällig, da der Übergang von Fett in Kohlenhydrat durchaus unerwiesen ist (§ S 272 ff).

des Insulins wissen, mit einer Mobilisationsstörung nicht in Einklang zu bringen.

ist. Ware die primäre Ursache der diabetischen Störung eine verstärkte Ver-  
zuckerung des Leberglycogens so müßte das Insulin nach v. Noorden eine anti-  
diastatische Wirkung auslösen können. Obwohl durch verschiedene Unter-  
suchungen versucht wurde, das Insulin als Gegenwirkendes des Adrenalins im Sinne  
den meisten Beweis zu erbringen, daß ein antidiastatischer Einfluß statt-  
hat im Gegenteil im schwersten Zustand der Insulinwirkung nur  
hypoglycämie voraus das Adrenalin eine verzuckende Wirkung auf das Leber-  
glycogen auszuüben. Andererseits sehen wir bei glycogenfreien Lebern durch  
Insulin Glycogen in den Leberzellen eine verzuckende Wirkung auf das Leber-  
als auch beim normalen (Frank, Nothmann und Hartmann<sup>46</sup>)  
Beide Erscheinungen die Verzuckerung des Glycogens welche durch Adrenalin  
wahrnehmbar auf dem Umwege über ein diastatisches Ferment angeregt wird  
und Glycogenbildung durch Insulin wieder auftretend. Diese Erscheinungen sind  
Anregung eines synthetischen Fermentes erzeugt und sind zwei in ihrem Mecha-  
anismus ganz unabhängig voneinander verlaufende Erscheinungen. Das Insulin  
wirkt die synthetische Bildung von Leberglycogen und nicht den neuesten  
Untersuchungen der Daleschen Behauptung nach von Muskelglycogen. Die diabe-  
tische Störung tritt demnach nicht wie v. Noorden anzunehmen  
glaubt in einer verminderten Fixation des Glycogens sondern in  
einer verminderten Bildung des Glycogens.

Der zweite Einwurf gegen die v. Noordensche Auffassung ist der Einwurf  
gegen seine Vorstellung, daß die Überproduktion von Zucker nicht an der  
Schwund von Glycogen geknüpft ist, sondern eine selbständige Erscheinung  
ware die in einer krankhaften gesteigerten Reaktion auf normale Signale der  
Zuckerbildung (Glycogenogenie) zu suchen ist.

Der dritte Einwurf gegen die v. Noordensche Auffassung ist  
heben kann, ist die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett ein Vorgang der  
fehlt heute noch vollständig unerwiesen ist.

Das vierte und entscheidende Moment ist die v. Noordensche Theorie abzu-  
lehnen ist die Unmöglichkeit mit der v. Noorden die Bildung  
der Acetonkörper in Einklang zu bringen v. Noorden versucht die Bildung  
aus Fett anzusehen. Für eine derartige Ansicht einer gesteigerten Zuckerbildung  
Beweis. So kann man wohl aus den verschiedensten Gründen mit großer Wahr-  
scheinlichkeit sagen, daß die v. Noordensche Auffassung den experimentellen  
Tatsachen eine Deutung gibt die nicht zureichend ist.

Alle diese Theorien die zum großen Teil vor der Entdeckung des Insulins  
und vor der Kenntnis seiner exakten Wirkung auf alle Symptome der diabe-  
tischen Stoffwechselstörung aufgestellt wurden konnten nur dann befriedigen  
wenn sie gleichzeitig der Mechanismus der Insulinwirkung berücksichtigen  
nach der Vinderverbrauchstheorie mußte das Insulin den im Blut angehaufenen  
Zucker in eine brennbare Form überführen und damit gleichzeitig Glycogen-  
und Ketonurie zur Verschwinden bringen. Nach der v. Noordenschen Auf-  
fassung der diabetischen Störung mußte das Insulin ein Antagonist des Adrenalins  
sein und die Glycogenfixierung bewirken gleichzeitig auch die gesteigerte Re-  
aktion auf normale Signale der Zuckerbildung abschwächen.  
Betrachten wir aber die tatsächliche Insulinwirkung so haben wir weder  
einen Abfall der Glycogenogenie im Sinne v. Noorden noch ein Verschwinden des Zuckers  
aus dem Urstoffwechsel. Das Insulin wirkt auf die Glycogenogenie im Sinne v. Noorden  
ein. Das Insulin macht uns in die Glycogenogenie und eine gesteigerte Glycogenneubildung best-  
aus den Genelen (Hypoglycämie) und eine gesteigerte Glycogenneubildung best.



Darm Kanal ihrer chemisch strukturellen Form entkleidet wird um dann neuerdings als gleiches Starkemolekül jenseits der Darmwand wieder aufgebaut zu werden. Die Umprägung pflanzlicher Stärke über Monosaccharide in tierische Stärke muß einen stofflichen Zweck haben. Die pflanzliche Stärke brauchte um Stapelstoff im tierischen Organismus zu sein nicht abgebaut und wieder zu einem neuen Starkemolekül aufgebaut zu werden wenn gleichzeitig in diesem Neuaufbau des Starkemoleküls im tierischen Organismus eine strukturelle Veränderung vor sich gehen mußte. Diese strukturelle Veränderung welche die tierische Stärke von der pflanzlichen Stärke unterscheidet und die tierische Stärke erst für den intermediären Stoffwechsel verwertbar macht, liegt in der strukturellen Anordnung des Zuckermoleküls im Glucogen erblickt. Die Isomerisierung des Aldehyd- und Ketonzuckers dürfte mit der durch das Insulin bewirkten Synthese des tierischen Starkemoleküls sich vollziehen. Es wäre also die Entstehung der sog. Reaktionsform des Zuckers mit der Synthese des Glucogens verknüpft und diese selbst im Glucogenmolekül bereits vorgebildet. Diese Überlegung wurde uns besagen, daß die Glucogensynthese nicht nur den Zweck hat Zucker zu stapeln sondern einen viel wichtigeren stofflichen Vorgang bedeutet der in dem besonderen strukturellen Aufbau des Glucogens begründet ist. Die vom Darm her zuströmenden Monosaccharide müssen jenseits der Darmschleimhaut werden um die dem Stoffwechsel adequate Reaktionsform des Zuckers zu liefern. Kann die Glucogensynthese in der Leber nicht genügend erfolgen so kehren stromen die vom Darm her zufließenden Monosaccharide ohne in Glucogen umgeprägt zu werden in die Leber und sind dadurch für die Leber ungenutzbar. Hyperglucämie und Glucosurie sind die Folge der ungenügenden Leberglucogensynthese. Das Insulin bewirkt die Synthese von Leberglucogen und macht da durch den Zucker für den Stoffwechsel verwertbar.

Vom Stoffwechsel des Normalen wissen wir, daß beim Hunger die Leber an Glucogen verarmt und Ketonkörper auftreten. Diabetischen ist wohl Zucker vorhanden aber Leberglucogen Diabetschen ist wohl Zucker vorhanden aber Leberglucogen. Beim Leber des hungernden Gesunden die kein Glucogen hat. In beiden Fällen treten Ketonkörper auf weil kein Leberglucogen vorhanden ist. Beim hungernden Gesunden ist Zucker vorhanden beim Diabetischen nur ungenügend Leberglucogen. In beiden Zuständen ist das Auftreten der Ketonkörper ein Zeichen der verminderten Glucogenbildung. Gibt man einem hungernden Gesunden Insulin (Thannhauser und Mezger<sup>201</sup>) so wird aus den geringen Beständen von Zucker die Glucogenbildung forciert und die Ketonurie geht vorübergehend zurück. Gibt man einem Diabetischen Insulin so entsteht aus dem reichlich vorhandenen Zucker Glucogen gleichlaufend nur in viel stärkerem Maße verringert sich hier die Ketonkörperbildung.

Der Mechanismus welcher Leberglucogenbildung Man konnte nur Hypothesen gewisser Aminosäuren verbindet sei hier nicht erörtert. daß der Abbau der Fettsäuren (s. S. 311). Es sei nur die Tatsache festgestellt von Leberglucogen gesäuert und gewisser Aminosäuren an das Vorhandensein von Leberglucogen geknüpft ist. Im diabetischen Organismus führt die verringerte Fähigkeit der Leber die Glucogenbildung zum Auftreten der Ketonkörper im Urin. Das Insulin macht die Ketonkörper verschwinden indem es die Bildung von Leberglucogen auslöst. Wir sehen daß man die diabetische Störung und die Insulinwirkung lediglich durch die Tatsache daß das Insulin die Leberglucogenbildung auslöst er



klaren kann und daß alle Störungen des diabetischen Organismus durch die mittels des Insulins bewirkte Glucogen-synthese erklärt werden kann.

daß

auch die Muskulatur an Glucogen verarmt, trotzdem werden aber auch beim schwersten Diabetes Muskelbewegungen ausgeführt, die eine Umsetzung von Kohlenhydraten in der Muskulatur zur Voraussetzung haben. Zweifellos gehen normalerweise auch die Kohlenhydratumsetzungen im Muskel zum größten Teil über das Glucogen. Es erscheint aber nach den Untersuchungen von Embden durchaus wahrscheinlich, daß die Stufe des Glucogens nicht zwangsläufig für eine Umsetzung von Kohlenhydrat in der Muskulatur durchlaufen werden muß.

Zuckers in einen Kohlenhydrat Phosphat um das Kohlenhydrat für den Energie

Die Muskelmaschine wurde demnach auf zwei Wegen die Zucker in für die Aufspaltung angreifbare Form zu bringen imstande sein. Der eine, wohl der gelaufene Weg dürfte über das Glucogen zu Kohlenhydrat Phosphorsäure und den anoxybiotischen Spaltprodukten des Zuckers führen, der zweite, kürzere Weg geht, ohne die Stufe des Glucogens zu durchlaufen, direkt über die Kohlenhydrat Phosphorsäure. Bei der Folge des Insulinmangels die Glucogenbildung sein dürfte bleibt noch der zweite kurz ge: hydrat Phosphorsäure übrig um der

Muskelmaschine die Reaktionsform zur anoxybiotischen Spaltung in Gestalt von Phosphorsäureestern zu liefern. In der Muskulatur scheint im Gegensatz zur Leber der wichtige Vorgang der Kohlenhydratverwertung zweigleisig angelegt (Lactacidogen wurde bisher in der Leber nicht gefunden), um den lebenswichtigen Vorgang der Muskelkontraktion zu gewährleisten.

Über den Mechanismus der Glucogenbildung durch das Insulin wissen wir noch sehr wenig. Es ist wohl das Wahrscheinlichste, daß ebenso wie durch das Adrenalin auch durch das Insulin auf nervosem Wege ein fermentativer Vorgang (Adrenalin diastatisch, Insulin polymerisierend) ausgelöst wird. Lesser<sup>226</sup> glaubt an eine räumliche Trennung von Substrat und Ferment in der Leberzelle. Je nach Veränderung des Milieus wurde diese Trennung von Substrat (Glucogen) und Ferment (Diastase) aufgehoben oder verstärkt. Lowi<sup>169</sup> glaubt den Insulinmechanismus dadurch zu erklären, daß er neben dem Insulin noch eine zweite, hypothetische Substanz in den Säften annimmt, die er Gluchamin nennt. Im normalen Plasma ist nach den Untersuchungen von Wiechmann<sup>169</sup> die Verteilung von zugesetzter Glucose zwischen Plasma und Blutkörperchen konstant. Durch Insulinzusatz wird Traubenzucker in die roten Blutkörperchen aufgenommen. Beim diabetischen Plasma bleibt das Plasma zuckerhaltiger. Lowi<sup>169</sup> glaubt aber nicht, daß ein Insulinmangel allein die Traubenzuckerfixation der Zellen hemmt. Er nimmt vielmehr an, daß eine zweite Substanz, die er Gluchamin nennt, die Aufnahme von Traubenzucker in rote Blutkörperchen hindert. Nach seiner Auffassung wäre ein Antagonismus Insulin (Traubenzuckeraufnahme in rote Blutkörperchen) und Gluchamin (Hemmung der Traubenzuckeraufnahme) gegeben. Beim Diabetes sei die Hyperglucämie nicht allein durch Fehlen von Insulin, sondern durch ein Übermaß von Gluchamin bedingt. Das gleiche Gluchamin soll nach Lowi nicht nur die Aufnahme von Traubenzucker in die Zelle hemmen, sondern auch in der Leber die Glucogenolyse steigern. Lowi vermag aber in seinen experimentellen Arbeiten in keiner Weise den Beweis für die Existenz eines zweiten Hormons zu erbringen. Es scheint vielmehr den Experimenten von Lowi durch die Versuche von



**Standardkost** über Wir machen diesen momentanen Übergang zur kohlenhydratarmen Kost auch bei schweren Diabeteskranken. Lediglich bei präkomatösen oder gar komatösen Zuständen gehen wir von dieser Gepflogenheit ab und geben von der ersten Stunde an Insulin mit der entsprechenden Kohlenhydratzulage. Am Tage des Beginns der strengen Kost wird im Nuchternzustand der Blutzucker bestimmt und während des Verlaufs der diätetischen Behandlung mindestens einmal die Woche kontrolliert. Die Standardkost setzen wir in der

in Rechnung ziehen bei untergewichtigen, mageren Individuen die Calorienzahl aber für das tatsächliche Gewicht annehmen. Nehmen wir als Beispiel einen Sollgewicht nach der 70 kg beträgt, so ist Diese Calorienzahl

wird in der Weise abgedeckt, daß in Ruhe 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht gereicht wird. Das 70 kg schwere Individuum wurde demnach 70 g Eiweiß = 350,4 Eiweißcalorien bekommen. Es verbleiben  $1540 - 350,4 = 1189,6$  Cal. Diese Calorien werden mit Fett in Gestalt von Butter und Speck abgedeckt. Als Vehikel für das Fett wird reichlich Gemüse gegeben. Wir pflegen die im Gemüse enthaltenen Calorienmengen weder als Extrakohlenhydrate noch die in ihnen enthaltenen Eiweiß und Kohlenhydratcalorien in die Calorienrechnung mit einzubeziehen. Das in den Gemüsen enthaltene Eiweiß wird gewichtsmaßig in die Kostberechnung einbezogen. Für die Praxis genügt es

Eiweißcalorien es verbleiben  $1540 - 350,4 \text{ Cal} = 1189,6$  g Fett

| Nahrungsmittel              | Eiweiß<br>g | Fett<br>g | Kohlen-<br>hydrat | Alkohol | Calorien |
|-----------------------------|-------------|-----------|-------------------|---------|----------|
| 100 g gekochtes Rindfleisch | 31,0        | 12,5      | —                 | —       | 245      |
| 80 g geraucherter Speck     | 6,8         | 55,2      | —                 | —       | 540      |
| 20 g rohen Schinken         | 4,7         | 2,7       | —                 | —       | 38       |
| 2 Eier                      | 11,0        | 10,3      | 0,6               | —       | 150      |
| 45 g Fett                   | —           | 43,2      | —                 | —       | 402,75   |
| 800 g Bouillon              | 4,0         | 4,0       | —                 | —       | 40       |
| 20 g Cognac                 | 0,2         | —         | 0,14              | 8,46    | 59,6     |
| 100 g französischen Rotwein | 2,4         | —         | 0,2               | 8,2     | 66       |
| 200 g Tomaten frisch        | 1,0         | —         | 7                 | —       | 30       |
| 300 g Spinat                | 4,5         | —         | 4,5               | —       | 30       |
| 300 g Blumenkohl            | 4,0         | —         | 8                 | —       | 50       |
|                             | 69,7        | 127,9     | 0,94              | 16,66   | 1541,35  |

Diätschema

1 Frühstück 300 ccm Kaffee, 30 g gerösteten Speck mit einem Ei

2 Frühstück 200 ccm Bouillon

Mittagessen 300 ccm I

Speck 300 g Spinat 20 g

Nachmittags 300 ccm

Abendessen 300 ccm Bouillon 30 g gerösteten Speck mit einem Ei, 20 g rohen Schinken, 300 g Blumenkohl, 20 g Fett, 100 ccm roten Bordeaux

Bei Arbeit steigern wir die Grundkost auf 30 Cal pro Kilogramm Körpergewicht. Die Verteilung von Eiweiß und Fett bleibt die gleiche. Lediglich für das Eiweiß kann man auf 12 g pro Kilogramm Körpergewicht gehen.

Für den obigen Fall wurde dann bei mäßiger Arbeit folgende Kostverordnung in Frage kommen:

| Nahrungsmittel              | Eiweiß<br>g | Fett<br>g | Kohlen-<br>hydrat | Alkohol | Calorien |
|-----------------------------|-------------|-----------|-------------------|---------|----------|
| 100 g gekochtes Rindfleisch | 31          | 12.5      | —                 | —       | 245      |
| 80 g Speck gerauchert       | 6.8         | 55.2      | —                 | —       | 540      |
| 90 g roher Schinken         | 4.4         | 1.7       | —                 | —       | 34       |
| 50 g Edamer Käse            | 12          | 13.25     | 1.75              | —       | 180      |
| 2 Eier                      | 11          | 10.3      | 0.6               | —       | 150      |
| 45 g Fett                   | —           | 43.2      | —                 | —       | 402.75   |
| 50 g Butter                 | 0.25        | 41.0      | 0.25              | —       | 385      |
| 800 g Bouillon              | 4.0         | 5.0       | —                 | —       | 40       |
| 20 g Cognac                 | 0.2         | —         | 0.14              | 8.46    | 59.6     |
| 100 g deutscher Rotwein     | 2.5         | —         | 0.1               | 8.0     | 63       |
| 300 g Tomaten eingemacht    | 3           | —         | [6.0]             | —       | [45]     |
| 300 g Spinat                | 4.5         | —         | [4.5]             | —       | [30]     |
| 300 g Blumenkohl            | 4           | —         | [8]               | —       | [50]     |
|                             | 83.65       | 181.15    | 2.84              | 16.46   | 2099.35  |

#### Dietschema

1 Frühstück 300 ccm Kaffee mit 25 g Butter 40 g gebratenen Speck mit einem Ei 50 g Edamer Käse

2 Frühstück 200 ccm Bouillon

Mittagsessen 300 ccm Bouillon 100 g gekochtes Rindfleisch 300 g Blumenkohl 300 g eingemachte Tomaten (an Stelle dieser Gemüse können auch äquivalente Mengen anderer Gemüsesorten verwendet werden) 20 g Fett

Nachmittags 300 ccm Kaffee oder Tee mit 25 g Butter 20 ccm Cognac

Abendessen 300 ccm Bouillon 40 g gerösteten Speck mit einem Ei 20 g rohen Schinken 300 g Spinat 25 g Fett 100 ccm deutschen Rotwein

Bei leichten Diabeteskranken gibt man die Grundkost so lange, bis der Urin zuckerfrei und der Blutzucker auf annähernd normale Werte gesunken ist. Sobald die Entzuckerung erreicht wird, beginnt man mit Zulagen von Kohlenhydraten am besten in Gestalt von Brot. Wir geben in der Regel als Zulage Grahambrot, jedoch kann man die entsprechenden Äquivalente anderer Kohlenhydratträger an Stelle des Grahambrotes zulegen. Die Kohlenhydratäquivalente der verschiedenen Nahrungsmittel sind in Tabelle S. 398 zusammengestellt.

Die Kohlenhydratzulage steigert man so lange, bis wieder Zucker im Urin auftritt und die Toleranzgrenze erreicht ist. Man bleibt dann unterhalb der Toleranzgrenze für die dauernde Gewährung der Kohlenhydratzulage stehen, d. h. ist die Kohlenhydrattoleranz 150 g Grahambrot = 66 g Kohlenhydrat, so erlaubt man zur Grundkost ca. 70–80% der Toleranz.

In unserer Kost ist das Eiweiß im wesentlichen außer zwei Eiern in Form Eiweiß von Fleisch gereicht. Die verschiedenen Fleischsorten sind hinsichtlich ihres Eiweißgehaltes für den Diabetiker gleichwertig und gleich verträglich. Man kann deshalb an Stelle des Rindfleisches unserer Kost mit jeder Fleischart oder mit Fisch wechseln und dadurch eine Abwechslung in der Kost erzielen. Auch Käse kann als Eiweißträger an Stelle von Fleisch gegeben werden, jedoch ist

zu bedenken daß das Casein am leichtesten in Zucker umgewandelt wird Auch der Gehalt an Milchzucker ist bei frischen, ungegorenen Kasearten nicht zu vernachlässigen Fleisch und Fisch werden in gekochtem Zustand dem Patienten zugewogen und in Rechnung gesetzt In ungekochtem oder ungebratenem Zustand sind ca 25% mehr Fleisch abzuwiegen, da der Wassergehalt des rohen Fleisches 25% beträgt

## Äquivalenztafel

1 Stoffe mit geringem Kohlenhydratgehalt<sup>1)</sup>

20 g Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat entsprechen

|                            |                         |           |                           |                   |
|----------------------------|-------------------------|-----------|---------------------------|-------------------|
| Weißes Bohnen              | } getrocknet<br>(45—50) | 25 g      | Kirschen süß (12—14)      | 85—100 g          |
| Erbsen                     |                         |           | Kirschen sauer (10—12)    | 100—120 g         |
| Linsen                     |                         |           | Bananen (16—24)           | 50—75 g           |
| Erbsen frisch grün (10—12) |                         | 100—120 g | Apfelsine (10—12)         | 100—120 g         |
| Schnittbohnen (5—6)        |                         | 200—240 g | Ananas (8—10)             | 120—150 g         |
| Salatbohnen                | } jung, grün (16)       | 75 g      | Melone (8)                | 150 g             |
| Puffbohnen                 |                         |           | Walderdbeeren             |                   |
| Karotten (8)               |                         | 150 g     | Wilde Himbeeren           | } (4—6) 200—300 g |
| Weißes Kohlrabe (7)        |                         | 170 g     | Brombeeren                |                   |
| Große gelbe Rube           | } (10)                  | 120 g     | Heidelbeeren              |                   |
| Teltower Rube              |                         |           | Preißelbeeren (2—4)       | 300—600 g         |
| Schwarzwurzel (12—15)      |                         | 80—100 g  | Johannisbeeren (7—9)      | 133—170 g         |
| Kohlrabi, jung (4)         |                         | 300 g     | Stachelbeeren, reif (6—8) | 150—200 g         |
| Topinambur (15 Inulin)     |                         | 80 g      | Stachelbeeren, unreif (2) | 600 g             |
| Sellerieknollen (10—12)    |                         | 100—120 g | Gartenhimbeeren (6)       | 200 g             |
| Apfel                      | } (8—12)                | 100—150 g | Vollmilch (4 5)           | 276 g             |
| Birnen                     |                         |           | Süßer Rahm (2 5—3)        | 400—600 g         |
| Pflaumen (10)              |                         | 120 g     | Saure Milch (4)           | 300 g             |
|                            |                         |           | Bayrische Biere (4—5,5)   | 215—300 g         |

## 2 Kohlenhydratreiche Stoffe

|                         |        |                           |             |
|-------------------------|--------|---------------------------|-------------|
| Kakao (30)              | 40 g   | Bananenmehl (76)          | 16 g        |
| Mehl von Weizen Roggen  |        | Pumpernickel (48)         | 25 g        |
| Gerste Buchweizen,      |        | Kornbrot (52)             | 23 g        |
| Mais, Grünkorn (70)     | 17 g   | Roggenbrot                |             |
| Mehl von Hafer (65)     | 18 g   | Grahambrot                | } (50) 24 g |
| Mehl von Erbsen Linsen, |        | Simonsbrot                |             |
| Bohnen (55)             | 22 g   | Friedrichsdorfer Zwie     |             |
| Starkemehle (ca 82)     | 14 5 g | back (70)                 | 17 g        |
| Reis (80)               | 15 g   | Luftbrotchen (Dr Thein    |             |
| Gerste (70)             | 17 g   | hardt) (25)               | 48 g        |
| Hafer (65)              | 18 g   | Kartoffeln Sommer (16 18) | 66—75 g     |
| Kastanienmehl (72)      | 16 g   | Kartoffeln, Winter (20)   | 60 g        |

Die Bouillon spielt in unserer Kost eine gewisse Rolle, da sie relativ wenig Calorien enthält und von dem Patienten gern genommen wird Je nach Bedarf kann in die Suppe ein Ei geschlagen oder weichgekochtes Gemüse als Einlage zugegeben werden Der Zusatz von Knochenmark muß als Fett in Rechnung

<sup>1)</sup> Die eingeklammerten Zahlen geben den Prozentgehalt an Kohlenhydraten wieder  
Tabelle aus Lichtwitz Diabetes mellitus im Handbuch der inn Med von Bergmann u Staehelin 2 Aufl Berlin 1926

gesetzt werden Will man an Stelle des Fleisचेiweiße nur Gemuseeiweiße Petrónko geben wie dies vor allen Dingen Petrón<sup>471</sup> empfiehlt so ist folgende Kostform (Petrén Kost) anzuempfehlen

1 Frühstück Tee oder Kaffee 1 Eigelb mit etwas Cognac

2 Frühstück Gemuse mit 50 g Fett zubereitet (Butter oder Speck)

Mittags Gemuse mit 50 g Fett zubereitet Salat Radieschen Gurken

Rhabarber oder Preiselbeerkompott

Vesper Tee oder Kaffee 2 Eigelb mit Cognac

Abends Gemuse und 100 g Fett Kompott wie mittags Ein Teil des Fettes kann durch guten Rahm ersetzt werden

Durchschnittlich 2000 Cal täglich

Von Gemusen Grünkohl Weißkohl Spinat Blumenkohl Rhabarber vor  
" " " " " wenig

en bis

zu 500 g

Von Fett 200—250 g in Form von Butter oder schierem Speck

Von Sahne mit 30% Fettgehalt bis zu 150 ccm als Maximum

Reine Fleischbrühe Kaffee Tee

1/2 Flasche Bordeauxwein gelegentlich

In dieser Kost die hinsichtlich ihrer Calorienzahl etwas über unserer Grundkost steht ist fast das ganze Eiweiß als pflanzliches Eiweiß enthalten Nach

;  
;  
;  
;

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

minimum abdeckte da wir uns überzeugt haben daß es zwar nötig ist dem Diabetiker wenig Eiweiß zu geben daß es aber unnötig ist mit der Eiweißmenge allzu nahe an das Eiweißminimum oder sogar unter das Eiweißminimum herunterzugehen

Es ist eine alte Erfahrungstatsache daß von allen Nahrungsmitteln das Fett am besten vom Diabetiker vertragen wird Wurde der Diabetiker aus Fett in gleicher Weise wie aus Eiweiß Zucker bilden so wäre diese hundertfältig in ihrer guten klinischen Wirkung beobachtete Fettverträglichkeit nicht verstandlich Am besten gibt man das Fett in Form von Butter die zur Zubereitung von Gemusen und besonders von Saucen verwendet wird Fleischbrühen und Fleischsaucen mit Butterfett Gemuse mit reichlich Fett wie auch Mayonnaisen aus Öl Butter und Ei sind die besten Formen um große Fettmengen dem Patienten in angenehmer Weise beizubringen Ein ausgezeichnete Fettträger ist der Rahm Obwohl der Rahm 3% Zucker enthält kann er doch bei Diabetikern mit einiger Kohlenhydrattoleranz in kleiner Menge gegeben werden Besonders als Zubereitungsmittel für Speisen und auch als Zusatz zu Kaffee oder Tee ist der süße und saure Rahm zu verwenden Milch als Getränk kann dem Diabetiker nicht erlaubt werden da die Milch 4.5% Milchzucker enthält Nur bei Diabetikern mit großer Toleranz ist die Milch entsprechend ihres Kohlenhydratgehaltes 1/4 l = 20 g Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat einzusetzen

Als Gemuse sind erlaubt alle Gemuse die über der Erde wachsen Spinat Gemüse  
Wirsing Weißkraut Rotkraut Sauerkraut alle Kohlarten Blumenkohl

Rosenkohl, Artischocken, alle Stengelgemüse, Spargel, Mangold, Rhabarber, Kohlrabi, Blattsalate, Tomaten, Gurken, Schnittbohnen Verboten sind alle Hulsenfruchte und Ruben, Gemüse, die unter der Erde wachsen, rote Rüben

weiße F

sind er

Rechnu

Zwiebel, Radieschen und Meerrettich Sie enthalten zwar alle etwas mehr Kohlenhydrat als die Blattgemüse, aber das Kohlenhydrat ist in einer wenig nutzbaren Form vorhanden

Von den Obstarten sind die Preiselbeeren und Citronen diejenigen Früchte, welche nur wenig Kohlenhydrate enthalten Alle übrigen Früchte dürfen nur bei einer entsprechenden Toleranz verordnet werden Es ist sehr zu empfehlen einen Teil der tolerierten Kohlenhydrate in Form von Früchten zuzuführen, da die Früchte zum großen Teil Lavulose enthalten, die gut vertragen wird Strengstens verboten sind aber in allen Fällen Weintrauben (24% Zucker), süße Äpfel, Feigen, Datteln und Bananen, Obstkonserven sind in der Regel mit Zucker eingekocht Der Diabetiker soll von Kompotten nur die im Haushalt zubereiteten essen, von denen man sicher ist, daß kein Zucker zugesetzt wurde Will man Kompotte süßen, so kann dies durch Zusatz von Saccharin oder von Ersatzkohlenhydraten (Sionon) geschehen

Kohlenhydratzulagen

Die Kohlenhydratzulage zur Grundkost kann in Form von Brot, Kartoffeln oder kohlenhydrathaltigen anderen Nahrungsmitteln geschehen. Die Zulage soll einsetzen, sobald die Entzuckerung durch die Grundkost erreicht ist Eine

bei der Behandlung von mittelschweren Diabetikern Schreitet die Entzuckerung aber innerhalb kurzer Zeit rasch voran, so möchte ich bei weichendem Zucker auf die Gesamtketonkörper keinen großen Wert zur vollständigen Entzuckerung legen, wenn nach erfolgter Entzuckerung Kohlen

zugestanden werden, daß eine derartige Praxis ambulant nicht durchzuführen ist kranke zur erstmaligen Erforschung seiner handlung kommen und erst nach gekl. Behandlung weitergeführt werden Ist die Entzuckerung allmählich, so taglich das Äquivalent von 10 g Kohlenhydrat am besten zunächst in Gestalt von Brot zu Über die Art des Brotes, welches man dem Diabetiker gewahren soll, ist zu sagen, daß es zweckmäßig ist, Diabetikern mit großer Toleranz gewöhnliches, am besten gerostetes Weißbrot zu geben, bei Diabetikern mit niedriger Toleranz sind die nicht ausgemahlene Brote mit starkem Kleiegehalt vorzuziehen, da man entsprechend ihres niedrigen Kohlenhydratgehaltes etwas größere Mengen reichen kann Man muß den Patienten eindringlich davor warnen, sog

Diabetikerbrot nach Belieben zu essen da alle Brote mehr oder minder einen Kohlenhydratgehalt von ca 50% haben Brote mit unter 50% Kohlenhydrat schmecken meist nicht mehr wie Brot und werden vom Diabetiker als Brotersatz nur ungern genommen

| In 100 g s enthalten   | Eiweiß | Fett | Kohlenhydrate | Calorien | Einer WRT<br>= 20 g Weiß<br>brot<br>entsprechen<br>g |
|------------------------|--------|------|---------------|----------|--|
| Gebäck                 |        |      |               |          |  |
| Berliner Knuppel       | 5.7    | 1.0  | 60.0          | 277      | 20   |
| Wasserwecken           | 6.1    | 0.4  | 51.1          | 239      | 20   |
| Milchbrötchen          | 7.0    | 0.4  | 56.5          | 265      | 22   |
| Weißbrot fein          | 5.5    | 0.4  | 55.6          | 253      | 21   |
| Pumpernickel           | 7.2    | 0.5  | 69.8          | 319      | 18   |
| Graham Weizenbrot      | 5.8    | 0.4  | 44.0          | 208      | 28   |
| Roggenbrot             | 4.7    | 0.6  | 47.9          | 210      | 25   |
| Pumpernickel           | 4.3    | 0.6  | 41.8          | 194      | 30   |
| Simonsbrot             | 6.0    | 0.9  | 50.0          | 238      | 25   |
| Santabrot              | 4.6    | 0.6  | 37.4          | 176      | 32   |
| Steinmetzbrot          | 9.5    | 0.4  | 42.9          | 221      | 28   |
| Knackelbrot schwedisch | 8.0    | 0.6  | 56.3          | 270      | 22   |
| Weizenzwieback feiner  | 10.1   | 3.3  | 70.5          | 362      | 18   |
| Haferzwieback          | 6.9    | 7.3  | 69.0          | 349      | 20   |

(Tabelle aus C v Noorden und S Isaac Die Zuckerkrankheit S 394)

Die sog Luftbrote bestehen aus Kleber und Weizenmehl Sie enthalten gewichtsmaÙig gerade soviel Kohlenhydrate als andere Kleberbrote Infolge ihrer besonderen Backart sind sie aber so leicht daÙ ihre Gestalt ein größeres Gewicht vortauscht und dadurch in einem Brötchen viel weniger Kohlenhydrat enthalten ist als in einem gleich großen aber viel schwereren Brotgebäck Für gewöhnlich empfiehlt es sich die Zulagen nach der Entzuckerung zunächst mit Grahambrot zu beginnen Erst nachdem größere Quantitäten von Kohlenhydraten in Gestalt von Grahambrot toleriert werden kann man Weißbrot und auch andere Kohlenhydratarten Kartoffeln Reis Grieß und Früchte zu legen An der Hand der Kohlenhydratäquivalenztabelle ist dann nach fest gestellter Toleranz größerer Kohlenhydratmengen eine Abwechslung in die Zulagen zu bringen Es kann entsprechend des tolerierten Kohlenhydratwertes

Zucker nicht in zweckmäßiger Weise ausgeglichen werden kann Am besten gibt man eine bestimmte Menge Brot und Kartoffeln oder eine bestimmte Menge Mehl zum Zubereiten von Eierspeisen und Kartoffeln oder Reis und Hülserfrüchte Bei leichten Diabetikern mit besonders großer Toleranz kann man zu diesen Kohlenhydratträgern noch Milch zulegen

Der Speisezettel von Leichtdiabetikern bei denen eine Toleranz von 100 und mehr Gramm Brot erreicht wurde ist sehr leicht zu variieren Es sei hier auf die ausgezeichnete Darstellung der diätetischen Materie im Lehrbuch von

Buchlein von C v Noorden und S Isaac Verordnungsbuch und diätetischer Leitfaden für Zuckerkrankhe



wech  
maß

schrittweisen Kohlenhydratzulagen wird bei stationärer Behandlung am raschesten die Entzuckerung herbeiführen und die Toleranz bestimmen lassen. Immer zuerst Toleranzbestimmung und dann erst Auswahl eines abwechslungsreichen Speisezettels.

Wilder<sup>345</sup> sucht die Grundkost in der Art festzustellen, daß er eine Tabelle aufstellt, aus der für eine Nahrung von bestimmtem Caloriengehalt der Gehalt an Kohlenhydrat, Eiweiß und Fett abgelesen werden kann. Wilder fußt bei der Aufstellung seines Schemas auf den von Shaffer, Woodyatt, Wilder und Winter<sup>346</sup> errechneten Normen, nach denen die Kost aufgeteilt wird in ketogene Substanzen (K) und antiketogene Substanzen (A). Ketogene Substanzen sind das Fett zu 90%, das Eiweiß zu 45%, antiketogen sind die Kohlenhydrate und das Eiweiß zu 55%. Eine Ketonurie wird dann verhindert, wenn  $\frac{K}{A} = 2$  ist. Ein Molekül umgesetzter Traubenzucker wirkt gegen 2 Moleküle Acetessigsäure antiketogen. Es sei hier nicht näher auf die von den einzelnen Forschern auf

Kostformen unterscheiden sich lediglich von den amerikanischen durch etwas reichlichere Fettzufuhr.

Diese Maßnahmen führen bei den leichten Diabeteskranken sehr rasch zu dem gewünschten Erfolg. Wie soll man aber die Diät gestalten, wenn nach einer acht bis zehntägigen Periode von Grundkost wohl der Blutzucker sinkt und die Zuckerausscheidung zurückgeht, aber gleichzeitig eine stärkere Ketonkörperausscheidung sich einstellt und eine vollständige Entzuckerung nicht durchführbar ist. Diese Gruppe von Kranken, welche wie wir bereits S. 348 besprochen haben, zu den mittelschweren Fällen gerechnet werden muß, wird man heute unbedingt mit Insulin behandeln. Auf die Insulinbehandlung sei später näher eingegangen. Es möge hier mehr aus didaktisch-historischen Gründen auf die Art und Weise, wie man vor der Insulinära verfuhr, näher eingegangen werden. Es sei aber nochmals betont, daß diese Kranken heute nicht mehr nur diätetisch, sondern auch diätetisch mit Insulin behandelt werden müssen.

Der Haferzart

Ernährung  
m  
er  
ps

|                             | Eiweiß | Fett  | Kohlenhydrat | Alkohol | Calorien |
|-----------------------------|--------|-------|--------------|---------|----------|
| 250 g Hafergrütze           | 25     | 17.75 | 161.25       | —       | 800      |
| 70 g Butter                 | 0.35   | 57.4  | 0.35         | —       | 530      |
| 2 Eier                      | 11     | 10.3  | 0.6          | —       | 150      |
| 200 g französischer Rotwein | 4.8    | —     | —            | 16.4    | 137      |
| 20 g Cognac                 | 0.2    | —     | 0.14         | 8.4     | 39.6     |
|                             | 41.35  | 81.45 | 166.74       | 24.8    | 1630.6   |

Als Hafer wird Hafermehl oder Haferflocken verwendet. Die Haferflocken

in vier bis fünf einzelnen Portionen

Haferl ost ohne Salzzutat bereitet wird da sonst sehr leicht infolge des im Kochsalz enthaltenen  $\text{Na}^+$  Ödeme auftreten. Einen angenehmen Geschmack der

leistet wird 60—80 g Fett evtl. noch weniger scheinen das richtige Maß zu sein.

Das Wesentliche der Hafertage ist der geringe Gehalt der Nahrung an Eiweißstoffen. Dazu kommt noch daß das Pflanzeneiweiß nach v. Noorden viel

speicherten Eiweißes ungünstiger sein so daß tatsächlich Pflanzeneiweiß auf die Glucosurie weniger stark einwirken wird. Bedenken wir daß beim Diabeteskranken nur ein kleiner Teil der gereichten Kohlenhydratmengen beim Hafer

Pflanzen vorzukommen scheinen zurückzuföhren haben bisher kein Ergebnis gezeigt.

Die Hafertage wurden erstmals von v. Noorden<sup>472</sup> in die Therapie eingeföhrt. Als Vorläufer der Hafertage ist die von A. v. During 1868 empfohlene Reiskur anzusehen die eine calorien- und eiweißarme gemischte Amylaceenkost darstellt. Merkwürdigerweise hat diese in ihren Grundzügen ausgezeichnete Vorschrift v. Durings keinen Anklang gefunden obwohl sie den diätetischen Kenntnissen jener Zeit intuitiv weit vorausseilte.

Kulz<sup>536</sup> und Donkin haben in den 70er Jahren Milchtage zur Behandlung des Diabetes vorgeschlagen (Milchtage ca. 1000 ccm Milch jeden Tag). Diese Milchtage sind keine Kohlenhydrattage sondern im wesentlichen Eiweißkost mit etwas Milchezucker. Sie eignen sich nicht zur Behandlung von schwer Diabeteskranken. Die Bedeutung der Milchtage für kreislaufinsuffiziente nicht aber für kreislaufinsuffiziente Diabetiker ist inzwischen Allgemeingut geworden. Gleichzeitig mit der v. Noordenschen Haferkur hat A. Mosse<sup>473</sup> im Jahre 1902 eine Kartoffelkur empfohlen. Obels hat diese Kost im Jahre 1903

der  
ist a  
hohe  
die  
gang  
legt weniger Wert darauf daß eine Amylaceenkost in der Art der Hafertage in eine Standardkost interpoliert wird sondern daß sie als Dauerkost für schwere Diabetiker Verwendung finden soll. Falta läßt lediglich seine Mehlfuchtkost ein bis zweimal wochentlich durch Gemüsetage unterbrechen und rat mit Fortschreiten der diabetischen Erkrankung immer längere Perioden von Amyl

aceenkost einzuschalten. In diesen langen Perioden durfte eine gewisse Gefahr liegen, die in der auf die Dauer stark strapazierten Kohlenhydrattoleranz zu suchen ist. Im ubrigen mochte ich aber betonen, daB die Mehlfriichteernahrung von Falta bei mittelschweren Fallen sehr gute Resultate liefert.

Es seien drei Formen der von Falta<sup>44</sup> angegebenen Kost angefuhr. Es

1. . . . .  
2. . . . .  
3. . . . .

#### a) Die Suppenkost

Sieben Suppen von je 30 g Weizenmehl, Hafermehl, Haferflocken, Grunkern, Reis, GrieB, Graupen, Erbsenmehl, Bohnenmehl, Linsenmehl, Maismehl, Harve, Tapioka oder Kartoffeln (100 g). Alle Amylaceen werden roh gewogen. Die Amylaceen werden in Kraftsuppe oder in Salzwasser (evtl. Zusatz von Fleisch-extrakt) weich gekocht, zum SchluB werden 15–30 g Butter eingelassen.

Butter im ganzen 220 g

Reichlich Getranke: Wein, Kaffee, Tee, Kraftsuppe, Cognac usw.

30 g Luftbrot

#### b) Mehlspeisekost

Sieben Portionen Amylaceen (davon drei als Suppen, vier in Form von Brei, Teig- oder Backwaren).

Eine Portion = 30 g Weizenmehl, Hafermehl usw. wie bei a)

= 30 g getrocknete Linsen, Erbsen usw. als Brei

= 30 g Reis fur Risotto (mit einigen Pilzen und sehr wenig Parmesan)

= 30 g Nudeln oder Makaroni

= 30 g Mais fur Polenta

= 100 g Kartoffeln gekocht oder als Brei oder Bratkartoffeln

= 40 g Semmel

= 50 g Schrotbrot

Butter im ganzen 220 g

Reichlich Getranke wie bei a)

= 30 g Luftbrot

Die Amylaceen werden zweckmaBig auf den ganzen Tag verteilt, wie folgen- des Beispiel zeigt:

6 Uhr morgens 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter,  
Wein  
Suppe  
7 Uhr morgens 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter,  
Wein  
Suppe

10 Uhr morgens 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter,  
Wein  
Suppe

12 Uhr mittags 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter,  
Wein  
Suppe

3 Uhr nachmittags 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter,  
Wein  
Suppe

6 Uhr abends Eine Suppe von 30 g Mehl, ein Glaschen Cognac

7 Uhr abends Ein Brei von 30 g Hulsenfruchten

8 Uhr abends 100 g Bratkartoffeln mit Butter,  $\frac{1}{4}$  Liter Wein

#### c) Amylaceengemusekost

Funf Portionen Amylaceen (davon zwei als Suppen, zwei Portionen von Hulsenfruchten)

Gemuse wie bei strenger Kost

Butter im ganzen 220 g

Getranke wie bei a)

30 g Luftbrot

Folgende Verteilung hat sich als zweckmaBig erwiesen:

1. Fruhstuck Kaffee oder Tee mit 25 g Schrotbrot und Butter

2 Frühstück Fine Suppe von 30 g Hulsenfruchtemehl Luftbrot und Butter,  
 ein Glas Wein  
 Mittagessen Fine Suppe mit 15 g Hul enfruchtemehl eine Gemuseplatte,  
 Risotto von 30 g Reis Luftbrot und Butter ein Glas Wein schwarzer Kaffee  
 Nachmittags Kaffee oder Tee mit 25 g Schrotbrot und Butter  
 Abends Eine Suppe mit 15 g Hulsenfruchtemehl Gemuse mit 100 g Kar  
 toffeln Luftbrot und Butter ein Glas Cognac  $\frac{1}{4}$  Liter Wein  
 Es ist darauf zu achten daß die Menge der Gemuse 600 g (roh) nicht über  
 steigt und daß nur wenig oder gar keine eiweißreichen Gemusesorten verabreicht  
 werden

Die Hafertage v Noordens erscheinen uns im Rahmen der auf den einzelnen  
 Fall besonders berechneten Standardkost für die Entzuckerung des Patienten am  
 vorteilhaftesten Wir haben oben (S 402) ausgeführt daß wir bei mittelschweren  
 Diabeteskranken die auf Standardkost einen stärkeren Anstieg der Ketonkörper  
 zeigen und nicht vollständig entzuckern zunächst einen Hafertag einschalten  
 Beim mittelschweren Diabetiker ist es nicht zweckmäßig zwei drei und mehr  
 Hafertage aufeinander folgen zu lassen Wir verfahren in Anlehnung an die  
 v Noordensche Vorschrift in der Weise daß wir nach dem ersten Hafertag  
 nunmehr einen Hunger und einen Gemusetag folgen lassen dann wieder zwei bis  
 drei Tage Standardkost Im weiteren Verlauf der Kur wird nach zwei  
 bis drei Standardtagen ein Hafertag eingeschoben den wir mit einem Hunger  
 und einem Gemusetag einrahmen so daß eine derartige Schaukelkost sich in  
 folgender Art gliedert zwei bis drei Standardtage Hungertag Hafertag Gemuse  
 tag zwei Standardtage Hungertag Hafertag Gemusetag (vgl untenstehende  
 Tabelle u Abb S 332)

Tabelle (nach Thannhauser und Tischhauser)

| Datum   | Kostform  | Calorien | Eiweiß |       | Fett  | C<br>hydrat | Von den Gesamtcaldorien<br>machen in %, aus |      |             | Körp<br>gewie<br>kg |
|---------|-----------|----------|--------|-------|-------|-------------|---|------|-------------|---------------------|
|         |           |          | g      | g     |       |             | Eiweiß                                      | Fett | C<br>hydrat |                     |
| 6 VII   | —         | 2291.7   | 70.4   | 142.9 | 150.3 | —           | —   | —    | —           | —                   |
| 7 VII   | —         | 1692.2   | 58.7   | 123.2 | 71.3  | —           | —   | —    | —           | —                   |
| 8 VII   | —         | 1707.2   | 63.9   | 123.3 | 67.5  | —           | —   | —    | —           | —                   |
| 9 VII   | —         | 1740.7   | 68.9   | 131.7 | 49.2  | —           | —   | —    | —           | —                   |
| 10 VII  | —         | 1839.6   | 66.3   | 132.3 | 61.6  | —           | —   | —    | —           | —                   |
| 21 VII  | Hungertag | 69.0     | —      | —     | 0.1   | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 22 VII  | Hafertag  | 1830     | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 23 VII  | Hungertag | 84.0     | 1.6    | 0.1   | 1.6   | —           | —   | —    | —           | 36.0                |
| 24 VII  | Hafertag  | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 25 VII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 26 VII  | Gemusetag | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 27 VII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 28 VII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 29 VII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 30 VII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 31 VII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 1 VIII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 2 VIII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 3 VIII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 4 VIII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 5 VIII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 6 VIII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 7 VIII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 8 VIII  | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 9 VIII  | Hafertag  | 1815.0   | 34.8   | 150.0 | 123.3 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |
| 10 VIII | Hungertag | 1830.5   | 49.6   | 98.2  | 163.9 | —           | —   | —    | —           | 36.5                |

Tabelle (nach Tannhauser und Tischhauser [Fortsetzung])

| Datum   | Kostform     | Calorien | E w e i ß<br>g | Fett<br>g | C<br>hydrat<br>g | Von d n Gesamtcalorien<br>mach n n % aus |      |             | K r p e<br>g w a h<br>kg |
|---------|--------------|----------|----------------|-----------|------------------|--|------|-------------|--------------------------|
|         |              |          |                |           |                  | Eiweiß                                   | Fett | C<br>hydrat |                          |
| 11 VIII | Strenger Tag | 911 1    | 37 9           | 69 3      | 19 6             | 19 0                                     | 70 4 | 8 5         | 37 5                     |
| 12 VIII |              | 919 1    | 38 3           | 69 4      | 20 3             | 19 1                                     | 70 0 | 8 8         | 37 0                     |
| 13 VIII | Hungertag    | 93 0     | 3 2            | 0 3       | 3 1              | 14 8                                     | 7 8  | 12 5        | 36 0                     |
| 14 VIII | Hafertag     | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 35 0                     |
| 15 VIII |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 35 5                     |
| 16 VIII | Gemusetag    | 1251 5   | 27 3           | 101 9     | 32 0             | 10 0                                     | 75 7 | 10 2        | 36 0                     |
| 17 VIII |              | 1261 3   | 27 8           | 104 2     | 33 4             | 10 1                                     | 76 8 | 10 5        | 36 5                     |
| 18 VIII | Strenger Tag | 1279 6   | 49 1           | 97 6      | 23 0             | 17 6                                     | 70 9 | 7 1         | 36 0                     |
| 19 VIII |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 37 0                     |
| 20 VIII | Hungertag    | 99 0     | 3 2            | 0 3       | 3 1              | 14 8                                     | 2 8  | 12 5        | 37 0                     |
| 21 VIII | Hafertag     | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 36 5                     |
| 22 VIII |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 37 5                     |
| 23 VIII | Gemusetag    | 1251 5   | 27 3           | 101 9     | 32 0             | 10 0                                     | 75 7 | 10 2        | 37 3                     |
| 24 VIII |              | 1261 3   | 27 8           | 104 2     | 33 4             | 10 1                                     | 76 8 | 10 5        | 37 3                     |
| 25 VIII | Strenger Tag | 1279 6   | 49 1           | 97 6      | 23 0             | 17 6                                     | 70 9 | 7 1         | 37 0                     |
| 26 VIII |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 37 3                     |
| 27 VIII | Hungertag    | 99 0     | 3 2            | 0 3       | 3 1              | 14 8                                     | 2 8  | 12 5        | 37 0                     |
| 28 VIII | Hafertag     | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 35 0                     |
| 29 VIII |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 8                                     | 49 1 | 35 4        | 35 0                     |
| 30 VIII | Gemusetag    | 1251 5   | 27 3           | 101 9     | 32 0             | 10 0                                     | 75 7 | 10 2        | 35 3                     |
| 31 VIII |              | 1261 3   | 27 8           | 104 2     | 33 4             | 10 1                                     | 76 8 | 10 5        | 35 0                     |
| 1 IX    | Strenger Tag | 1279 6   | 49 1           | 97 6      | 23 0             | 17 6                                     | 70 9 | 7 1         | 35 3                     |
| 2 IX    |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 35 3                     |
| 3 IX    | Hungertag    | 99 0     | 3 2            | 0 3       | 3 1              | 14 8                                     | 2 8  | 12 5        | 35 0                     |
| 4 IX    | Strenger Tag | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 34 5                     |
| 5 IX    |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 34 5                     |
| 6 IX    |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 5                     |
| 7 IX    |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 32 8                     |
| 8 IX    | Hafertag     | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 32 5                     |
| 9 IX    |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 33 0                     |
| 10 IX   |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 33 3                     |
| 11 IX   |              | 1257 4   | 32 8           | 66 4      | 111 4            | 11 9                                     | 49 1 | 35 4        | 33 5                     |
| 12 IX   | Strenger Tag | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 5                     |
| 13 IX   |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 0                     |
| 14 IX   |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 0                     |
| 15 IX   |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 0                     |
| 16 IX   |              | 1286 6   | 49 6           | 97 7      | 24 1             | 17 7                                     | 70 6 | 7 4         | 33 0                     |

Hungertage Die Hungertage sind von Carls<sup>337</sup> eingeführt worden. Aber erst Naunyn<sup>338</sup>

Diabetiker  
bekommt  
atsächlich  
beim Ge  
dertfältige

Beobachtung gesicherte Tatsache kann nur dadurch erklärt werden daß im Hunger beim Diabetiker der Bestand an Leberglycogen gesichert wird. Diese paradoxe Erklärung dürfte aber insofern berechtigt sein als durch die Calorien einschränkung besonders durch die Einschränkung von Fett und Eiweiß ein Abbau gewisser Aminosäuren und andererseits aber aus dem

solchen Hungertag dürfte zum größten Teil durch Körperfett abgedeckt werden  
 Vorbedingung für einen Hungertag ist vollständige Korperruhe  
 An einem derartigen strengen Hungertag reichen wir 500 ccm Kaffee oder  
 Tee zwei Glas Cognac ein Glas Rotwein  
 Bei milderer Form des Hungertages gibt man noch 200—300 g Gemüse oder  
 20 g Fett zu

Es ist nicht zweckmäßig direkt auf den Hungertag wieder die volle strenge  
 Standardkost folgen zu lassen. Wir geben in der Regel nach dem Hungertag  
 einen Hafertag man kann auch nach dem Hungertag einen Gemusetag setzen  
 Die zweifellos richtige Erkenntnis daß im Hunger die Stoffwechsellaage am meisten  
 gebessert wird ist in den letzten Jahrzehnten in Amerika zu einer Methode der  
 Diabetesbehandlung ausgebaut worden. Das Prinzip der Allenmethode ist die  
 dauernde Unterernährung. Eine derartige Allenkur wird mit drei bis vier Fast-  
 tagen eingeleitet. Soll aber bei dauernder Glucosurie auf die doppelte Anzahl von  
 Fasttagen gebracht werden. Ist auf diese Weise Hyperglucämie Glucosurie und  
 Ketonurie beseitigt d. h. ist wenigstens nach Beseitigung der Glucosurie auch die  
 Ketonurie auf niedrigere Werte herabgegangen so wird die Diät wieder aufgebaut  
 indem täglich ca. 200—300 g Gemüse gegeben werden denen man Fett aber  
 nicht größere Mengen als 50—60 g zusetzt. Eier werden vorsichtig eins bis zwei  
 zugelegt. Ist auf diese Weise die Zucker und Ketonkörperausscheidung beseitigt  
 so gibt man allmählich etwas Kohlenhydrat zu. In untenstehender Tabelle  
 sind die Calorienmengen welche Joslin<sup>475</sup> der ebenso wie Allen<sup>476</sup> mit dauernder  
 Unterernährung behandelt zusammengestellt.

| Tägliche Nahrungseinfuhr im Durchschnitt |                            |      |    |    |   |     |              |    |    |   |      |     |     |
|--|----------------------------|------|----|----|---|-----|--------------|----|----|---|------|-----|-----|
| Kur<br>dauer<br>Tage                     | Gewichts-<br>verlust<br>kg | Erst |    |    |   |     | Letzte Woche |    |    |   |      |     |     |
|  |                            | K    | H  | F  | W | Cal | K            | H  | E  | W | Fett | Alk | Cal |
| 33                                       | 3.1                        | 19   | 17 | 11 | 2 | 243 | 26           | 54 | 76 | 1 | 992  | 18  |     |
| 23                                       | 2.9                        | 25   | 24 | 1  | 1 | 234 | 43           | 60 | 82 | 4 | 1151 | 21  |     |
| 28                                       | 1.6                        | 27   | 24 | 16 | 1 | 3.6 | 43           | 60 | 90 | 3 | 1339 | 23  |     |

Allen<sup>476</sup> und Joslin<sup>475</sup> unterscheiden sich in ihrer Kostvorschrift von den  
 in Europa üblichen Behandlungsmethoden nicht nur durch die abnorm niedere  
 Calorienzufuhr sondern auch durch die geringen Fettgaben. Sie fürchten die  
 Fette als Quelle der Ketonkörper. Zweifellos sind die Fette die wesentlichsten  
 Ketonbildner. Es hat sich aber gezeigt daß die Ketonkörperbildung aus Fett  
 nur dann hohe Grade annimmt wenn eine große Menge Eiweiß in der Nahrung  
 gereicht wird. Innerhalb des Calorienbedarfs und besonders bei gleichzeitiger  
 starker Eiweißbeschränkung bewirken größere Fettgaben nur in geringem  
 Grade einen Anstieg der Ketonkörper im Harn. Die günstige Wirkung einer  
 Gemusefettkost wie sie Petró zur Behandlung schwerer Diabetesfälle empfohlen  
 hat ist der eindeutige Beweis für diese Auffassung. Zweifellos ist die dauernde  
 Unterernährung nach Allen und Joslin ein ausgezeichnetes Mittel um einen  
 Diabeteskranken zucker und acetonefrei zu machen. Die Aufgabe des Arztes  
 bei der Behandlung von Diabeteskranken ist es aber nicht einseitig die Behand-  
 lung des Patienten in der Weise durchzuführen daß man nur auf den Blutzucker  
 und Urin achtet und die Gesamtpersonlichkeit außer acht läßt. Es ist mindestens  
 ebenso wichtig einen Zuckerkranken als Ghed der menschlichen Gesellschaft  
 dabei aber seinen Kräftezustand durch dauerndes Hungern so zu untergraben  
 daß er aus Erschöpfung arbeitsunfähig wird. Es ist ein Zerrbild der ärztlichen  
 Kunst den Kranken zuckerfrei körperlich zugrunde gehen zu lassen. Hüften wir

uns vor derartigen Übertreibungen der Unterernährung, bedenken wir aber immer, daß die Behandlung ist und der dauernden

schen Erörterungen S. 329 über Calorientoleranz) Zweifellos gebührt Allen und Joslin trotz ihrer extremen Forderung das Verdienst, den großen Wert der Unterernährung wieder propagiert und die vergessene Lehre Bouchardats und Naunyns „manger le moins possible“ als Hauptgrundsatz der Diabetiker kost wieder eingeführt und vertreten zu haben

Gemusetage

Die Gemusetage wurden wie die Hafertage von v. Noorden in die Diabetestherapie planmäßig eingeführt. Die Hauptbedeutung eines richtigen Gemusetages liegt in der Eiweißarmut der Kost und in dem relativ geringen Caloriengehalt des Gemuses. Die ursprüngliche Vorschrift v. Noordens

Gewöhnliche Gemusetage mit Eiern und Fett

Die Nahrung wurde frei gewählt aus

Kaffee, Tee oder Rahm nach Wunsch Saccharin

Fleischbrühe, Gemusebouillon

Vier ganze Hühnerereier sechs Eidotter

Gemüse (insbesondere Spinat, Blätterkohl, Sauerkraut, Kochsalat, Kochendindien, Spargel, Tomaten)

Salat aus Kopfsalat, Gurken, Tomaten

Butter, Knochenmark, Pflanzenöl mächtdurchwachsender Speck

Kaviar (bis 50 g)

Essig, Citrone, Citronensäure

Alkalische Mineraltafelwasser

Wein, Brantwein nach besonderer Vorschrift

(Luftbrot, je nach Erlaubnis, bis Maximum = 50 g)

hat im Laufe der Zeit eine wesentliche Wandlung erfahren, indem v. Noorden selbst und die meisten Autoren mit dem Eiweiß stark zurückgegangen sind. Der Gemusetag setzt sich nach unseren Erfahrungen am besten folgendermaßen zusammen

1 Frühstück Tee mit einem Ei

2 Frühstück 200—300 g Gemüse (Spinat Wirsing, Kohlarten mit Einschuß von Sauerkraut)

Mittagessen Leere Fleischbrühe, 300 g Gemüse oder Salate (grüner, Kopf, Tomaten, Spargelsalate)

Zu den Gemüsen 70—80 g Butter auf den ganzen Tag verteilt

Nachmittags Tee mit Cognac

Abendessen Fleischbrühe und 300 g Gemüse oder Salate, ein Ei ein Glas Rotwein

Die Gemüse und Salatmengen können sich wechselseitig vertreten, da bei besonderer Vorliebe kann nur Salat oder Gemüse gegessen werden

Die Gemusetage können als Gemüseverpflegung der Zuckerkranken zum dauernden Kostregime gemacht werden. Kolisch<sup>476</sup> war wohl der erste, der eine vegetabilische eiweißarme Diät mit einem geringen Caloriengehalt zur systematischen Ernährung der Diabetiker anempfahl. Kolisch wies auch darauf hin, daß man die Gemüsekost durch Zulage von Amylaceen ergänzen könne und Perioden einer gemischten Kohlenhydratgemüsekost zweckmäßig einführe. Auf diesen Anregungen von Kolisch baut sich das Faltasche<sup>474</sup> Amylaceenregime auf. Auch die Kost von Petren<sup>471</sup>, über die wir bereits gesprochen haben, ist eine Gemüsefettkost für schwere Diabetiker. Will man nach dem Vorgange

von Kolisch und Petren die Gemusefettkost längere Zeit hindurch geben, so ist nach dem Vorschlage von Petren die gleichzeitige Zufuhr von reichlich Fett sehr wünschenswert um die nötige Calorienzufuhr zu gewährleisten. Nach

denen größere Fettgaben die Zuckerausscheidung heraufsetzen. Es bedarf aber einer sorgfältigen, abwechslungsreichen Zubereitung der Gemusefettkost, um den Patienten nicht überdrüssig werden zu lassen. Es sei auch hier auf die Vorschriften in dem kleinen Buchlein von C v Noorden und Isaac hingewiesen.

Bei mittelschweren Diabetesfällen kamen wir immer mit der oben angegebenen Wechseldiat aus, ohne lang dauernde Perioden von calorienarmen Gemusetagen oder von calorienreichen Petrenperioden einzuschalten. Anders ist es bei Schwerdiabeteskranken. Diese Patienten reagieren auf unsere Standardkost mit einer persistierenden Zuckerausscheidung mittlerer Höhe, d. h. sie bilden reichlich Zucker aus Eiweiß und scheiden diesen aus. Gleichlaufend mit diesem Extrazucker aus Eiweiß steigt auf die Standardkost auch die Ketonurie an und kann Werte von 20—30 g Ketonkörper schon nach zwei bis drei Tagen erreichen. Diese hohen Ketonkörperzahlen zeigen eindeutig die schlechte Stoffwechsellage des Patienten, sie sind aber nicht immer ein Zeichen für ein drohendes Koma. Bei diesen Schwerdiabeteskranken haben wir die gleiche Wechseldiat dann an

Natriumbioar  
konat

heßen dem Hafertag einen Hungertag und zwei bis drei Gemusetage folgen. Auf diese Weise wurde unsere Standardkost nur an wenigen Tagen gereicht. Das Schema der Wechselkost für einen Schwerdiabeteskranken wäre in folgender Weise zu formulieren: zwei bis drei Hafertage, Hungertag, zwei bis drei Gemusetage, zwei Standardtage, Hafertage usw. Diese haferreiche Kost

Diese Art der Diätetik beim schweren Diabetiker ist heute glücklicherweise durch die Einführung des Insulins überwunden. Sie hat mehr oder minder nur mehr theoretisches Interesse, denn jeder mittelschwere oder schwere Diabetiker soll mit Insulin behandelt werden. Es gibt aber auch heute noch Patienten die sich absolut gegen das Insulin stemmen und eine Insulintherapie verweigern. Bei diesen Kranken muß man auf das alte Kostschema zurück-

Vor der Einführung des Insulins war das Unangenehme jeder diätetischen Behandlung die relativ geringe Zufuhr von Kohlenhydraten. Es fehlte daher nicht an Versuchen ein Kohlenhydrat oder einen Kohlenhydratabkömmling zu finden, der vom Diabetiker besser toleriert wurde als Nahrungszucker und Stärke d. h. aus dem der Diabetiker leichter als aus diesen Stoffen Leberglycogen machen konnte. Bereits Bouchardat hat darauf hingewiesen, daß Lävulose vom Diabetiker besser toleriert wird und leichter Leberglycogen entstehen läßt.

Fruatz  
kohlenhydrate



als andere Zuckerarten. In der Tat sieht man, daß Leichtdiabetesranke Lavulose ohne Zuckerausscheidung ertragen. Man kann ungefähr sagen, daß zu nächst die doppelte Menge von Lavulose im Vergleich zum Traubenzucker ertragen wird. Gibt man aber auch Leichtdiabetesranke längere Zeit Lavulose in größeren Mengen, so sieht man, daß auch die Toleranz für Lavulose absinkt und Glucosurie auftritt. Allerdings erreicht die Glucosurie niemals so hohe Grade wie bei gleicher Traubenzuckergabe. C v Noorden<sup>217</sup> sagt, man solle auch beim Leichtdiabetiker von Lavulosegaben absehen, sofern sie nicht über 150 g Weißbrot vertr.

zum Süßen in  $\xi$  von Obst kann man bei dieser zuführen. Bei

mittelschweren und besonders bei schweren Diabetikern sieht man keinen nennenswerten Unterschied gegenüber der Toleranz von Stärke und anderen Zuckerarten. Bei Schwerdiabetesranke in der Regel die gesamte Lavulosemenge als Traubenzucker ausgeschieden (Falta). Man hat versucht, mit der Lavulose Schokolade und Süßgebäck zu machen (Stollwerck), die sehr wohl schmecken. Diese lavulosehaltigen Nahrungsmittel sind nur bei Leichtdiabetesranke erlaubt. Das Polysaccharid der Lavulose, das Inulin, ist eine starkeartige Substanz, die sich in den Wurzeln von gewissen Compositen findet. Alantwurzeln, Dahlienknollen und auch Lowenzahnwurzeln enthalten in der Trockensubstanz ca 40% Inulin, Topinambur nur 15% (V Grafe<sup>478</sup>). Die Analysen von Topinambur von verschiedenen Autoren stimmen nicht ganz überein. Topinambur ist die gebräuchlichste Form der Inulinanreicherung. Die Höhe der Verträglichkeit ist immer von Fall zu Fall zu entscheiden und die jeweilige Toleranz auch für inulinhaltige Knollen auszuwerten.

E Grafe<sup>7</sup> hat gefunden, daß gerösteter Zucker vom Diabetiker besser toleriert wird. Der entstehende Caramelzucker scheint eine Form des Kohlenhydrats zu enthalten, die leichter in Glucogen übergeht. Von E Merch wird ein Traubenzuckercaramel unter dem Namen Caramose hergestellt, die je nach der Toleranz einer Diabetikerkost zugelegt werden kann. Einseitige Caramelernährung an Stelle von Hafertagen hat sich nicht bewährt, da bei großen Gaben sehr häufig Durchfälle auftreten. In der Regel kann man mit einigen Tropfen Opium die Durchfälle hemmen, muß aber einige Tage mit der Caramelzufuhr aufhören. Der calorische Wert des Caramels ist für 1 g 4,3 bis 4,6 Cal (Grafe<sup>7</sup>). Das Caramelisieren von Mehlen wurde ebenfalls von Grafe<sup>7</sup> und seinen Mitarbeitern versucht, jedoch ist es technisch viel schwerer durchzuführen als das Rosten von Zucker. Der Geschmack leidet durch die Verkohlung. Unter Umständen kann die Gabe von Caramel bei leichten und mittelschweren Diabetikern die Kost variabler machen. Jedoch hat sich auch hier bei dauerndem Gebrauch sehr oft entgegen dem anfänglichen Befund bei dem gleichen Kranken leichte Zuckerausscheidung eingestellt. Trotzdem ist die Caramelisierung oder vielmehr das fertige Präparat Caramose bei leichten und mittelschweren Fällen anzuempfehlen.

Untersuchungen über die Rostprodukte des Zuckers wurden in letzter Zeit von Pictet und seinen Mitarbeitern durchgeführt. Bei der Röstung des Zuckers anhydride entstehen, die Glucosar dieser Glucosane, die sowohl aus Lavoglucosan entstehen, s S 246 (Pictet, Karrer). Da man die auf die Glucosurie günstige Wirkung des Caramels auf die Entstehung derartiger Glucosane zurückführte, versuchte man diese Substanzen bei Diabetesranke zu geben. Nachdem Grafe und E v Schroder<sup>7</sup> gezeigt haben, daß der Gesunde nach Verabfolgung von 20—30 g Lavoglucosan nur 5% im Harn wieder

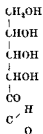
ausscheidet, zeigten auch Versuche an Diabetikern die gute Verträglichkeit des Lavoglucosans bei gleichzeitiger Verminderung der Glucosurie und Sinken des Blutzuckers

reiftigte konnte Nonnen  
ohl auf die Ketonkörper-  
Polymerisationsprodukte  
tersucht (J Kerb<sup>480</sup>) Sie

zeigten eine sehr günstige Wirkung auf Zuckerausscheidung und Ketonurie  
Das Tetraglucosan wird unter dem Namen Salabrose in den Handel gebracht  
Allerdings ist der Preis der Salabrose so hoch daß sie als dauerndes Nahrungsmittel  
nicht in Frage kommt Der Geschmack der Salabrose ist zwar etwas süßlich,  
in größeren Mengen aber auf die Dauer nicht angenehm Bei leichten und mittel-  
schweren Fällen ist die Verträglichkeit bei schweren Fällen

übergehen (J Kerb und  
C Schilling<sup>480</sup>, M Nothmann und J Kuhnau<sup>482</sup>) steht noch zur Diskussion  
Die Auffassung, daß die die Glucogensynthese bewirkende Anhydrisierung des  
Zuckers durch die Darreichung derartiger Anhydrosucker wie der Glucosane  
erleichtert wird ist unbewiesen, wie überhaupt noch zur Diskussion steht, in  
wieweit die Glucosane analog den Kohlenhydraten im intermediären Stoff  
wechsel abgebaut werden Es wäre aber ein Gewinn, Diabetikern kohlenhydrat-  
ähnliche Nahrungsmittel verabfolgen zu können, die entsprechend ihrem Calorien-  
gehalt verwertet werden ohne die Kohlenhydrattoleranz zu belasten

Von dem Gedanken ausgehend daß ein Zucker, der gleichzeitig Keton und  
Aldehyd ist, leichter im diabetischen Organismus verwertet wird, versuchten  
Thannhäuser und Jenke<sup>483</sup> aus dem Osazon der Phenylhydrazinverbindung  
des Traubenzuckers und der Lavulose das entsprechende Oson darzustellen



Die Darstellung des Osons gelingt leider nicht in kristallisierter Form Man muß  
sich mit einem Syrup begnügen der bei der Zersetzlichkeit des Osons auch andere  
Substanzen enthält Der Geschmack dieses Syrups ist süßlich sauer Er geht  
bei leichten und mittelschweren Diabetikern nicht in Zucker über und zeigte  
gute antiketogene Eigenschaften Die Einführung in die Therapie erschien aber  
nicht zweckmäßig da bei längerem Gebrauch die Patienten diesen Syrup nur  
ungern wegen des eigentümlichen Geschmacks, der nicht zu beseitigen war,  
nahmen

Nach Angaben von S Isaac<sup>484</sup> stellten I G Farbenindustrie, Höchst, eine  
Triose, das Dioxyceton her und brachten es als Oxantin in den Handel Der



Geschmack des Oxantins ist eigentümlich süßlich kalt. Auch das Dioxyceton zeigt gute Einwirkung auf die Ketonurie und geht bei leichten und mittelschweren Fällen nicht in den Harn als Zucker über. Die geeignete Tagesmenge ist 50 bis 80 g. Das Oxantin konnte sich wegen der teuren Herstellungskosten nicht als Nahrungsmittel einbürgern, obwohl seine antiketogene Wirkung von verschiedenen Autoren bestätigt wurde.

Von der Überlegung geleitet, daß ein billiges kohlenhydratahnliches Nahrungsmittel, das einerseits Süßkraft, andererseits gute calorische Ausnützbarkeit besitzt, führten Thannhauser und K. H. Meyer<sup>12,13</sup> den Sorbit, den Alkohol der Glucose, als Kohlenhydratersatz in die Diabetestherapie ein. Der Sorbit wird unter dem Namen Sionon von den I. G. Farben hergestellt. Der große Vorteil des Sorbits ist sein angenehmer süßer Geschmack und seine leichte Verwendbarkeit zur Herstellung verschiedener Süßspeisen. Das Sionon wird vom Gesunden bis auf kleine Mengen vollständig ausgenutzt und erscheint nur in geringen Quantitäten im Harn. Beim leichten und mittelschweren Diabetiker wird die Glucosurie nicht nennenswert gesteigert. Bei einer Gabe von 60 g taglich über lange Zeit hindurch sieht man einen Anstieg von höchstens 2–3 g Zucker im Tag. Verkwürdigerweise geht auch das Sionon, obwohl es kein eigentlicher Zucker, sondern nur ein sechswertiger Alkohol ist, beim Schwerdiabetes kranken zum großen Teil in Zucker über und erscheint als Harnzucker. Die bessere Verträglichkeit des Sionons gegenüber den Aldehyd- und Ketzozuckern scheint darin zu beruhen, daß aus Sionon leichter Glucogen gemacht wird als aus gewöhnlichem Zucker. In dieser Eigenschaft scheint es der Lavulose überlegen. Für den mittelschweren Diabetiker ist in dem Sionon ein Nahrungsmittel gefunden, das entsprechend seinem Brennwert als Calorientrager in Frage kommt, ohne die Zuckertoleranz zu mindern. Die Darreichung des Sionons ge-

zu halten wie bei  
bei leichten und

zuführen, der die Schwierigkeit der Kohlenhydratentziehung erleichtert. Bei der Entzuckerung legen wir von Anfang an zu unserer Standardkost 40–60 g Sionon zu, das in Form von Limonaden, Tee oder als Zusatz zu Speisen genommen wird, und vermeiden auf diese Weise ein Auftreten oder ein stärkeres Ansteigen der Ketonkörper. Das Sionon läßt sich mit Früchten verkothen und mit Eiweiß verbacken. Eine Reihe erprobter Rezepte liegt den Packungen bei.

Die ganze Frage des Anwendungsgebietes der Ersatzkohlenhydrate ist eigentlich durch die Insulintherapie überholt. Das Anwendungsgebiet der Ersatzkohlenhydrate sind eigentlich nur die Diabeteskranken, welche noch eine ziemliche Toleranz haben und kein Insulin bedürfen. Hier leisten sie gute Dienste.

Insulin-  
behandlung.

Seit der Darstellung des Insulins durch Banting und Best<sup>28</sup> besitzen wir ein Mittel, das uns gestattet, den Diabetes mellitus atologisch zu behandeln. Wir führen dem Diabeteskranken dasjenige Hormon parenteral zu, welches bei dieser Krankheit in ungenügender Menge durch den Inselapparat des Pankreas erzeugt wird und können dadurch die Funktionsminderung, welche in erster

spaltung. Aus diesem Grunde (bereits S. 299 besprochen) muß Insulin parenteral gegeben werden, da es sonst innerhalb des Magen-Darm-Kanals

der Zersetzung anheimfällt. Die Versuche, das Insulin außerhalb des Magen-Darm-Kanals von der Haut oder Schleimhaut aus zur Resorption zu bringen, haben zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt, so daß man bis heute für die Insulintherapie lediglich auf die subcutane Injektion des Hormons angewiesen ist. Bei der Scheu eines großen Teils der Kranken, dauernd Einspritzungen zu erhalten oder sich selbst zu verabreichen, ist eine Schwierigkeit der Insulinbehandlung gegeben, die manchmal durch den Patienten führt. Die heute die einzig zuverlässige Erscheinungen auch des schwersten Diabetes meistern kann.

Zunächst ist die Frage zu erörtern, sind alle Diabeteskranken mit Insulin zu behandeln. Diese Frage muß entschieden verneint werden. Gelingt es einen Patienten ohne Insulin zu entzuckern und seine Toleranz ertraglich zu gestalten (ertraglich wurde heißen 50 g und mehr Brotzucker = 30 g Kohlenhydrat), so

nicht angezeigt erscheint. Sehr viele Autoren sind nicht der Ansicht, daß man Leichtdiabeteskranken ohne Insulin behandeln soll. Sie gehen von der Ansicht aus, daß auch bei diesen Kranken eine Insulinbehandlung nicht nur die Möglich-

ohne Insulin lassen

W  
b  
S  
mäßig festzulegen. Wir halten es nicht für richtig, dem Patienten, ohne seine

empfohlen wird, als zunächst auf eine kalorienarme Standardkost gesetzt zu werden. Wie eine genaue so dürfte auch unbedingtes

die Toleranz weniger als 50 g Weißbrotäquivalente beträgt, so geben wir immer Insulin mit entsprechenden Kohlenhydratzulagen. Die Dosierung des Insulins geschieht in der Weise, daß für 15–20 g Harnzucker eine Insulineinheit gespritzt werden soll. Bei Leichtdiabeteskranken ist das Insulinäquivalent höher

Harnzucker bei Standardkost vornehmen, so würde man zu leicht Gefahr laufen, hypoglykämische Zustände zu bekommen. Aus diesem Grunde ist es nötig, gleich

en und diese  
Scheidet ein  
aus, so gibt

man nicht zehn Einheiten sondern reicht 15—25 Minuten nach der Insulinspritze eine Kohlenhydratmahlzeit, die aus 50 g Haferflocken oder Brot = 30 g Kohlenhydrat entsprechend, besteht. Durch die Kohlenhydratzulage ist es nötig mehr Insulin zu geben als dem Harnzucker entsprechen würde. In dem angezogenen Falle wurden also für den Harnzucker zehn Einheiten und für die Kohlenhydratzulage (für je 3 g Zulage eine Insulineinheit) noch weitere zehn Einheiten im ganzen also zwanzig Einheiten erforderlich sein. Die erforderliche Insulinmenge muß also den Harnzucker bei zuckerfreier Kost und die für die

Man kann im all  
en, daß für 15—2 g  
neinheit, für die

Kohlenhydratzulage für je 3 g Kohlenhydrat eine Insulin einheit benötigt wird. Es wird auf diese Weise sehr oft gelingen, die Insulindosis richtig zu treffen. Gelingt dies nicht und wird weiterhin noch Zucker ausgeschieden so muß man entweder mit der Insulindosis steigen oder die Kohlenhydratzulage reduzieren. Beim Einstellen des Patienten auf die richtige Insulinmenge ist es nicht zu empfehlen, unter die Kohlenhydratzulage von 50 g Hafer oder Brot herunterzugehen. Bei persistierender Zuckerausscheidung ist es richtiger mit der Insulingabe langsam um fünf Einheiten pro dosi in die Höhe zu gehen bis die Zuckerausscheidung verschwindet. Es ist nicht ratsam die Insulinmenge beim Einstellen des Patienten täglich zu variieren. Man läßt den Patienten am besten zwei bis drei Tage bei der gleichen Insulindosis und steigt erst dann mit dem Insulin an wenn die Zuckerausscheidung konstant ist. Ein Beispiel möge dies illustrieren.

| Kostform            | Harnzucker<br>g | Gesamt<br>acetone<br>körper<br>im Harn<br>g | Blutzucker<br>mg % | Eiweiß<br>g | Fett<br>g | Kohlenhydrat<br>g | Calorien | Insulin<br>Einheit |
|---------------------|-----------------|---|--------------------|-------------|-----------|-------------------|----------|--------------------|
| Vollkost            | 114.8           | 0.42  | 192                | 75.4        | 142.9     | 155.3             | 2291.7   | —                  |
| 1 Standardkost      | 74.8            | 1.48  | 188                | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 2                   | 50.9            | 2.36  | —                  | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 3                   | 28.3            | 2.64  | 154                | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 4                   | 15.2            | 2.82  | —                  | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 5                   | 15.0            | 3.24  | 160                | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
|                     | 7.1             | +   | 152                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 2)                 |
|                     | 4.6             | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | 3.2             | 0   | 159                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | 1.8             | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | 1.2             | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | 1.3             | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| Standardkost        | 0.4             | 0   | 151                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| + 50 g Haferflocken | 0.1             | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | +               | 0   | 154                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 25                 |
|                     | 0               | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 25                 |
|                     | 0               | 0   | 149                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 25                 |
|                     | 0               | 0   | 156                | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
|                     | 0               | 0   | —                  | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß man versuchen muß, nach erzielter Entzuckerung mit der Insulinmenge zurückzugehen. Man sieht dann sehr oft, daß man mit kleineren Insulinmengen auskommt, als man sie anfänglich bei der Entzuckerung benötigte.

Bei einer Insulinspritze geht man nicht gern über 20 Einheiten und verlegt besser eine zweite Injektion nach 12 Stunden wie dies an einem weiteren Beispiel

Die Kohlenhydrat-  
Kohlenhydratzulage  
in ausgeschieden so

geringe Zuckerausscheidung bestehen so ermittelt man durch 8stündiges Fraktionieren der Urnportionen zu welcher Tageszeit die Zuckerausscheidung stattfindet und legt entsprechend Insulin zu. Werden nur 1–5 g Zucker ausgeschieden so geht man mit der Kohlenhydratzulage zurück. Ein Beispiel möge diesen Fall illustrieren.

| Kostform            | Harnzucker<br>g | Gesamt<br>azeton<br>körper<br>im Harn<br>g | Blutzucker<br>mg% | Eiweiß<br>g | Fett<br>g | Kohlenhydrat<br>g | Calorien | Insulin<br>Einheit |
|---------------------|-----------------|--|-------------------|-------------|-----------|-------------------|----------|--------------------|
| Vollkost            | 212             | 0.48                                       | 382               | 120.0       | 200.0     | 180.0             | 3090.0   | —                  |
| 1 Standardkost      | 120.4           | 2.8  | 184               | 61.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 2                   | 74.6            | 5.4  | —                 | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 3                   | 40.3            | 6.8  | —                 | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 4                   | 32.1            | 7.8  | —                 | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
| 5                   | 31.0            | 8.0  | —                 | 69.7        | 127.9     | 0.94              | 1541.4   | —                  |
|                     | 19.3            | 2.6  | 192               | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| Standardkost        | 17.4            | 0.72                                       | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| + 50 g Haferflocken | 15.3            | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| morning             | 1.1             | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| abends              | 15.0            | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20                 |
| 7 Uhr 21 Uhr        |                 |  |                   |             |           |                   |          |                    |
| Standardkost        | 9.4             | 0  | 186               | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 10              |
| + 33 g Haferflocken | 7.8             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 10              |
| morning             | 8.1             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 10              |
| + 17 g Haferflocken | 7.0             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 10              |
| abends              | 7.0             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 10              |
|                     | 2.3             | 0  | 190               | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
|                     | 1.4             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
| Standardkost        | 1.1             | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
| + 33 g Haferflocken | 0.4             | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
| morning             | 0.2             | 0  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
| + 17 g Haferflocken | —               | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
| abends              | —               | —  | 174               | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |
|                     | —               | —  | —                 | 75.95       | 130.9     | 33.44             | 1728.9   | 20 15              |

In der Regel soll man bei 2 Insulininjektionen nicht über 30 Einheiten pro dos geben und soll lieber eine dritte Injektion in der Mittagszeit zulegen. Bei diesen

Fallen ist es dringend nötig, eine Blutzuckertageskurve mit 2—3stündlichen Intervallen anzulegen und im Urin in Achtstundenportionen die Zuckerausscheidung festzustellen. Die Insulinmedikation richtet sich nach der Höhe der Zuckerausscheidung im Harn.

In den schwersten Fällen kommt man auch mit zwei Insulininjektionen nicht zurecht und findet dann meistens im Morgenurin immer noch reichlich Zucker. Gerade bei diesen Patienten ist manchmal die paradoxe Erscheinung, daß trotz einer bestehenden Zuckerausscheidung *untertags hypoglycämische Zustände* auftreten, festzustellen. Die Blutzuckertageskurve zur Zeit des hypo-

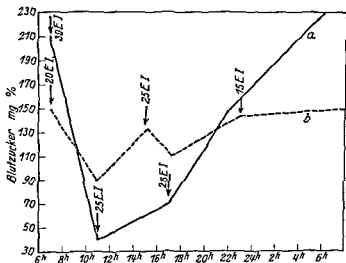


Abb 80 Blutzuckertageskurven bei einem Schwerdiabetiker

a Bei gewöhnlicher Applikation von Insulin.

b Bei rationeller Verteilung des Insulins in drei Achtstundenintervallen über den Tag

glucämischen Syndroms in 2 Stundenintervallen zeigt, daß der Blutzucker abnorm nieder ist. Laßt man bei diesen Kranken, die trotz mehrmaliger Insulingabe immer noch Zucker ausscheiden und dabei tagsüber hypoglycämische Zeichen haben, den Urin in drei oder vier Portionen getrennt auffangen, so sieht man, daß die Gesamtzuckerausscheidung meist nur im Morgenurin statthat während *untertags* keine Spur Zucker produziert wird. Es ist also erklärlich, daß diese Patienten *untertags hypoglycämische Zeichen haben*, die Hyperglucämie und die Zuckerausscheidung besteht nur in den Morgenstunden. Dieser Erscheinung wird am besten dadurch begegnet, daß man die Abstände zwischen den einzelnen Insulinspritzen ganz gleichmäßig gestaltet und die 24 Tag- und Nachtstunden in drei gleiche Intervalle von je 8 Stunden legt, morgens um 6 Uhr eine Spritze, die zweite mittags um 2 Uhr und die dritte abends um 10 Uhr. Es zeigt sich, daß bei einer derartig rationellen Verteilung des Insulins man bei schweren Fällen mit viel kleineren Insulinmengen auskommt und die hypoglycämischen Zustände umgehen kann (Gottschalk<sup>83,9</sup>).

zuckerfrei

Diese wie nötig  
vallen zu  
Schlage du  
wird und die Stoffwechsellaage vollständig zu beherrschen ist

Vorgehen bei der  
beteskranken an-  
vieder versuchen,

auf kleinere Mengen zurückzugehen. Es wird aber in den meisten Fällen bei an-  
fanglich richtiger Einstellung des Patienten sich zeigen, daß ein Zurückgehen  
der Insulindosis nur selten möglich ist, da die Insulinbehandlung in der Regel  
keine länger dauernde Erhöhung der Toleranz hervorzurufen imstande ist. Leider  
sieht man bei Schwerdiabeteskranken sehr häufig, daß man mit sinkender

zeit die Hauptzuckermenge ausgeschieden wird und zu welcher Tageszeit dem  
zufolge die größere Insulinmenge zu verabfolgen ist. Es sei hier noch einmal  
betont, daß bei jeder dieser Arten der Insulinbehandlung immer eine kalorien-  
und eiweißarme Standardkost zu reichen ist und daß lediglich die Art der Kohlen-  
hydratzulage unter Berücksichtigung der Kohlenhydratäquivalente variiert  
werden kann. Es wird durch Variation der Kohlenhydratzulagen möglich sein,  
auch dem schwersten Diabetiker unter Insulin eine Abwechslung der Kost zu  
gewährleisten.

Die Behandlung des kindlichen Diabetes soll von den gleichen Grundsätzen  
geleitet sein wie die Behandlung des Diabetes Erwachsener. Die Eiweißgabe  
in der Standardkost soll möglichst niedrig gehalten werden. Wenngleich die

Behandlung  
des kindlichen  
Diabetes

gewicht



## L Th 29 Jahre Schwere Diabetes Krankengeschichte S 416—417

| Datum | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Etwel3 |       | Zucker % |     | Zucker absol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | Oxybuttersäure | V | NH |
|-------|-----------|---------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|-----|--------|---|-------------------|----------------|---|----|
|       |           |                           | qual   | quant | polar    | red | polar        | red | %      | g |                   |                |   |    |
| 15 IV | 2220      | 1025                      | —      | —     | 1 98     | —   | 43 96        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 16 IV | 2620      | 1020                      | —      | —     | 1,55     | —   | 40 61        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 17 IV | 2810      | 1018                      | —      | —     | 43       | —   | 40 18        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 18 IV | 3510      | 1019                      | —      | —     | 1 98     | —   | 69 49        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 19 IV | 2420      | 1022                      | —      | —     | 2 75     | —   | 66 55        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 20 IV | 2210      | 1020                      | —      | —     | 3 3      | —   | 72 93        | —   | +      | — | (+)               | —              | — | —  |
| 21 IV | 2010      | 1022                      | —      | —     | 4 18     | —   | 84 02        | —   | ∅      | — | ∅                 | —              | — | —  |
| 22 IV | 2010      | 1015                      | —      | —     | 1 9      | —   | 38 19        | —   | ∅      | — | ∅                 | —              | — | —  |

| Körpergewicht<br>kg | Dat   | Eiweiß | Fett   | Kohlenhydrate | Calorien | Insulin   |
|---------------------|---|--------|--------|---------------|----------|---|
| —                   | 300 g Grünkohl<br>400 g Blumenkohl<br>200 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>100 g Butter<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>1 Ei<br>6 Brötchen  | 80 7   | 148 38 | 160,6         | 2424 6   | 30 E }<br>35 E }<br>35 E }<br>In zeitlich<br>untereinander<br>der unregelmäßigen<br>Abständen<br>entsprechend<br>den Mahlzeiten |
| 58 2                | 300 g Weißkohl<br>400 g Rotkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>100 g Butter<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>1 Ei<br>6 Brötchen | 73 2   | 152 38 | 146,6         | 2372 6   | 30 E }<br>35 E }<br>35 E }  |
| —                   | 300 g Spinat<br>400 g Weißkohl<br>300 g Bohnen<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>100 g Butter<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>1 Ei<br>6 Brötchen      | 74 7   | 152 38 | 143,15        | 2364 6   | 30 E }<br>35 E }<br>35 E }  |
| 57 8                | 180 g Haferflocken<br>100 g Milch<br>2 Eier<br>2 Brötchen<br>30 g Butter  | 40 9,5 | 49 76  | 158 05        | 1289     | 30 F }<br>35 E }<br>35 F }  |
| —                   | 180 g Haferflocken<br>100 g Milch<br>2 Eier<br>2 Brötchen<br>30 g Butter  | 40 9,5 | 49 76  | 158,0         | 1289     | 30 E }<br>35 E }<br>35 E }  |
| 56 9                | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 4   | 50 96  | 171,0         | 1364     | 30 E }<br>35 E }<br>35 E }  |
| —                   | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50 96  | 171 0         | 1364     | 7 Uhr 30 F<br>3 , 35 E<br>11 , 30 F   |
| —                   | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch 2 Eier   | 43 45  | 50 96  | 171,0         | 1364     | 7 Uhr 35 F<br>3 , 35 F<br>11 , 30 E   |

| Datum | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zucker absol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | + Oxybuttersäure | N | NH |
|-------|-----------|---------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|-----|--------|---|-------------------|------------------|---|----|
|       |           |                           | qual   | quant | polar    | red | polar        | rel | °a     | g |                   |                  |   |    |
| 23 IV | 1130      | 1025                      | —      | —     | 2 75     | —   | 31 1         | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 24 IV | 2210      | 1010                      | —      | —     | 1 54     | —   | 34 25        | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 25 IV | 1850      | 1010                      | —      | —     | 0 55     | —   | 10 18        | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 26 IV | 1510      | 1012                      | —      | —     | 1 88     | —   | 13 28        | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 27 IV | 2340      | 1005                      | —      | —     | 0 44     | —   | 10 29        | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 28 IV | 1800      | 1004                      | —      | —     | 0 27     | —   | 4 86         | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 29 IV | 2310      | 1006                      | —      | —     | —        | —   | —            | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 30 IV | 2510      | 1005                      | —      | —     | σ        | —   | σ            | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 1 V   | 4010      | 1005                      | —      | —     | 0 66     | —   | 27 06        | —   | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |

| Blut-<br>zucker<br>mg % | Körper-<br>gewicht<br>kg | Diet  | Eiweiß | Fett  | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Insulin                             |
|-------------------------|--------------------------|---|--------|-------|--------------------|----------|-------------------------------------|
| —                       | 56,4                     | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50,96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50,96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | 56 2                     | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50 96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50 96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | 57,1                     | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50 96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50 96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>30 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier  | 43 45  | 50,96 | 171,05             | 1364     | 7 Uhr 35 E<br>3 „ 35 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>200 g Weißkohl<br>200 g Blumenkohl<br>200 g Spinat<br>50 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier<br>20 g Speck  | 54 75  | 83 96 | 189,15             | 1792     | 7 Uhr 30 E<br>3 „ 30 E<br>11 „ 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>200 g Blumenkohl<br>200 g Rotkohl<br>200 g Grünkohl<br>50 g Butter<br>20 g Speck<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier | 55,35  | 93 76 | 204,25             | 1882     | 7 Uhr 30 E<br>3 „ 30 F<br>11 „ 30 F |

| Datum | Harnmenge | Spez. Gewicht und Reaktion | Eiweiß |        | Zucker % |      | Zucker absol. |      | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | f Oxybuttersäure | V |
|-------|-----------|----------------------------|--------|--------|----------|------|---------------|------|--------|---|-------------------|------------------|---|
|       |           |                            | qual.  | quant. | polar    | red. | polar         | red. | °.     | g |                   |                  |   |
| 2 V   | 2520      | 1005                       | —      | —      | 0.11     | —    | 2.772         | —    | 0      | — | 0                 | —                | — |
| 3 V   | 1820      | 1005                       | —      | —      | 0.33     | —    | —             | —    | —      | — | —                 | —                | — |
| 4 V   | 2810      | 1010                       | —      | —      | 0.44     | —    | 12.36         | —    | 0      | — | 0                 | —                | — |
| 5 V   | 4030      | 1003                       | —      | —      | 0        | —    | 0             | —    | 0      | — | 0                 | —                | — |
| 6 V   | 2520      | 1009                       | —      | —      | 0.11     | —    | 2.77          | —    | 0      | — | 0                 | —                | — |
| 7 V   | 2410      | 1012                       | —      | —      | 0        | —    | 0             | —    | 0      | — | 0                 | —                | — |

| Blut-<br>zucker<br>mg % | Körper-<br>gewicht<br>kg | Dat   | Eiweiß | Fett   | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Insulin                         |
|-------------------------|--------------------------|---|--------|--------|--------------------|----------|---------------------------------|
| —                       | 57.4                     | 200 g Haferflocken<br>200 g Blumenkohl<br>200 g Crunkohl<br>100 g Tomaten<br>50 g Butter<br>90 g Speck<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier                   | 56     | 84.76  | 199,60             | 1867     | 7 Uhr 30 E<br>3 30 E<br>11 30 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>200 g Crunkohl<br>200 g Spinat<br>200 g Wachsbohnen<br>50 g Butter<br>20 g Speck<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier                   | 58.30  | 91.76  | 197,20             | 1852     | 7 Uhr 30 E<br>3 20 E<br>11 20 L |
| —                       | 57.8                     | 200 g Blumenkohl<br>200 g Rotkohl<br>200 g Spinat<br>50 g Himbeersaft<br>200 g Haferflocken<br>50 g Butter<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier<br>20 g Speck | 54.67  | 86.76  | 190,20             | 1792     | 8 Uhr 30 E<br>3 20 F<br>11 10 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>300 g Spinat<br>200 g Weißkohl<br>300 g Blumenkohl<br>50 g Butter<br>20 g Speck<br>2 Brötchen<br>100 g Milch<br>2 Eier                    | 58.15  | 86.76  | 191,75             | 1827     | 7 Uhr 30 E<br>3 20 L<br>11 10 E |
| —                       | —                        | 200 g Haferflocken<br>500 g Bohnen<br>200 g Weißkohl<br>2 Brötchen<br>50 g Butter<br>100 g Milch<br>2 Eier<br>20 g Speck  | 57.60  | 86.76  | 207,75             | 1872     | 7 Uhr 30 F<br>3 20 F<br>11 10 E |
| 173                     | 78.2                     | 300 g Löffelringe<br>400 g Sauerkraut<br>300 g Blumenkohl<br>5 Brötchen<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>1 Ei                   | 43.30  | 152.30 | 127.64             | 2081.6   | 7 Uhr 20 F<br>3 20 E<br>11 10 F |

| Datum | Harn<br>menge | Spez<br>Gewicht<br>und Re-<br>akt on | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zucker absol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | f Oxy-<br>buter-<br>säure | V | kg |
|-------|---------------|--------------------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|-----|--------|---|-------------------|---------------------------|---|----|
|       |               |                                      | qual   | quant | polar    | red | polar        | red | %      | g |                   |                           |   |    |
| 8 V   | 3250          | 1010                                 | —      | —     | 0 44     | —   | 14 3         | —   | ∅      | — | ∅                 | —                         | — | —  |
| 9 V   | 3010          | 1013                                 | —      | —     | 1,1      | —   | 33 11        | —   | —      | — | —                 | —                         | — | —  |
| 10 V  | 2200          | 1022                                 | —      | —     | 1,98     | —   | 43 56        | —   | ∅      | — | (+)               | ∅                         | — | —  |
| 11 V  | 2310          | 1013                                 | —      | —     | 0 14     | —   | 9 24         | —   | ∅      | — | (+)               | ∅                         | — | —  |
| 12 V  | 2720          | 1012                                 | —      | —     | 0 11     | —   | 2 992        | —   | ∅      | — | ∅                 | ∅                         | — | —  |
| 13 V  | 2340          | 1013                                 | —      | —     | ∅        | —   | ∅            | —   | ∅      | — | ∅                 | ∅                         | — | —  |

| Blut-<br>zucker<br>mg% | Körper-<br>gewicht<br>kg | Diet   | Eiweiß | Fett   | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Insulin                             |
|------------------------|--------------------------|--|--------|--------|--------------------|----------|-------------------------------------|
| —                      | —                        | 300 g Spinat<br>700 g Rotkohl<br>100 g Rindfleisch<br>5 Brötchen<br>90 g Butter<br>70 g Speck<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>600 g Blumenkohl<br>300 g Grünkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>5 Brötchen<br>20 g Cognac<br>300 g Blumenkohl<br>400 g Sauerkraut<br>300 g Wachsbohnen<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>900 g Bouillon<br>2 Eier<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen | 69 0,3 | 152,40 | 129,0              | 2143 6   | 7 Uhr 20 E<br>3 „ 10 E<br>11 „ 10 E |
| —                      | 58 4                     | 300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>5 Brötchen<br>20 g Cognac<br>300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>900 g Bouillon<br>2 Eier<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen  | 80 55  | 153,30 | 139,70             | 2168     | 7 Uhr 10 E<br>3 „ 10 E<br>11 „ 10 E |
| —                      | —                        | 300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>900 g Bouillon<br>2 Eier<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen   | 78 55  | 153 20 | 131,70             | 2269 6   | 7 Uhr 10 E<br>3 „ 10 E<br>11 „ 10 E |
| —                      | 58 9                     | 300 g Blumenkohl<br>400 g Grünkohl<br>300 g Rubstiel<br>100 g Schweinefleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen  | 82 05  | 146 0  | 148,20             | 2363,6   | 7 Uhr 10 E<br>3 „ 20 F<br>11 „ 10 F |
| —                      | —                        | 300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen   | 82 55  | 154 40 | 140,70             | 2328     | 7 Uhr 10 E<br>3 „ 20 E<br>11 „ 10 F |
| —                      | —                        | 300 g Spinat<br>400 g Grünkohl<br>300 g Blumenkohl<br>100 g Rindfleisch<br>70 g Speck<br>30 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen<br>400 g Grünkohl<br>700 g Bohnen<br>100 g Kalbfleisch<br>70 g Speck<br>90 g Butter<br>1 Ei<br>900 g Bouillon<br>20 g Cognac<br>5 Brötchen   | 84 05  | 149 90 | 162,70             | 2368     | 7 Uhr 10 E<br>3 „ 20 F<br>11 „ 10 F |



Nur in einem Punkte muß die Diätvorschrift für das wachsende Individuum von den von uns für den Erwachsenen geforderten Vorschriften abweichen. Beim Erwachsenen deckt man mit einer Gabe von 20—22 Cal pro Kilogramm Körpergewicht ungefähr diejenige Nahrungsmenge ab, welche der Grundumsatz erfordert. Beim wachsenden Individuum wäre eine derartig niedrige Einstellung der Nahrungs-Calorien von Verhängnis, da der Bedarf des wachsenden Individuums

auf S. 18 besprochen wurde, bis zum 18. Lebensjahre viel höher ist als beim Erwachsenen. Eine Menge von 20—22 Cal würde nicht ausreichen, um auch nur annähernd den Bedarf des Grundumsatzes abzudecken. Aus diesem Grund gibt man für eine Standardkost bei Kindern bis zu 6 Jahren ca. 60 Cal pro Kilogramm Körpergewicht und bei Kindern von 6—14 Jahren eine Calorienmenge von ca. 40 Cal pro Kilogramm Körpergewicht. Kinder unter 2 Jahren, bei denen der

oersieht, wird eine Standardkost zusammengestellt

Beispiel: 10-jähriges Kind soll nach Camerer-Pirquet ein Gewicht von 30 kg haben. Als Standardkost erhält es demnach 40 Cal pro Kilogramm, das sind  $30 \times 40 = 1200$  Cal. Von dieser Calorienmenge soll 1 g Eiweiß pro Kilogramm gegeben werden, das macht  $30 \text{ g} = 30 \times 4,1 = 123$  Cal. Es verbleiben  $1200 - 123 = 1077$  Cal, die durch Fett abgedeckt werden (entspricht 115,8 g Fett).

in Form von Fleisch und Eiern, das Fett in Gestalt von Fleisch und Eiern, das Fett oberweder die Calorien des Gemüses, noch in der Calorienrechnung einzusetzen ist. Das Gemüse soll lediglich als rettender dienen.

Eine solche Standardkost gibt man nur so lange, bis das betreffende Kind

### Grundumsatz abdeckt

Ist es nicht möglich, Kinder bei höherer Calorienzufuhr zuckerfrei zu halten, so muß man sehr bald Insulin zulegen. Nach unserer Erfahrung soll man beim kindlichen Diabetes überhaupt nur die leichtesten Fälle ohne Insulin lassen. Diabetische Kinder, die bei der optimalen Calorienzufuhr (optimale Calorien

Sitzhöhequadrat entspricht, kommt in ihrer Calorienmenge unserer Standardkost gleich. Auch diese Autoren raten sehr bald zu einer sog. Dauerkost über-

und Insulin geordneten optimalen Standardkost. Sie lehren, daß bei den meisten kindlichen Diabeteskranken nach einer kurzen Zeit der Standardkost man fast durchwegs den optimalen Calorienbedarf nur mit Hilfe

von Insulin zuführen kann. Es wird sich daher empfehlen, nach einer kurzen Zeit der Einstellung ohne Insulin größere Insulinmengen mit großen Kohlenhydratzulagen zu geben. Ein kindlicher Diabetes kann nur dann als beherrscht gelten, wenn es gelingt, erhebliche Gewichtszunahmen zu erzielen.

Die  
nach  
Da die Kohlenhydrat  
zu bemessen ist  
Perioden mit ent  
moge diesen Fall illustrieren

| Kostform          | Harnzucker | Gesamtazetonkörper im Harn | Blutzucker | Eiweiß | Fett   | Kohlenhydrat | Calorien | Insulin   |
|-------------------|------------|----------------------------|------------|--------|--------|--------------|----------|-----------|
|                   | g          | g                          | mg %       | g      | g      | g            | g        | Einheiten |
| Vollkost          | 82.6       | —                          | 182        | 90     | 169.8  | 120          | 2380     | —         |
| 1 Standardkost    | 48.2       | 0.24                       | 168        | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 2                 | 31.2       | 0.32                       | —          | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 3                 | 18.4       | 0.40                       | —          | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 4                 | 6.4        | 0.48                       | —          | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 5                 | 2.31       | 0.64                       | 172        | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 6                 | 0.2        | 0.82                       | —          | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 7                 | —          | 1.2                        | —          | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| 8                 | —          | 1.4                        | 166        | 30     | 115.8  | 5            | 1200     | —         |
| Standardkost      |            |                            |            |        |        |              |          |           |
| + 10 g Grahambrot | 5          | 0.61                       | —          | 30.6   | 115.85 | 4.4          | 1221     | —         |
| + 20 g            | 5          | 0.42                       | —          | 31.2   | 115.9  | 8.8          | 1242     | —         |
| + 30 g            | 5          | 0.28                       | —          | 31.8   | 115.95 | 13.2         | 1263     | —         |
| + 40 g            | 5          | 0.12                       | —          | 32.4   | 116.0  | 17.6         | 1284     | —         |
| + 50 g            | 5          | —                          | —          | 33.0   | 116.05 | 22.0         | 1305     | —         |
| + 60 g            | 5          | 5                          | —          | 33.6   | 116.1  | 26.4         | 1326     | —         |
| + 70 g            | 5          | —                          | —          | 34.2   | 116.15 | 30.8         | 1347     | —         |
| + 80 g            | 5.8        | —                          | —          | 34.8   | 116.2  | 35.2         | 1368     | —         |
| + 80 g            | 5.4        | —                          | —          | 34.8   | 116.2  | 35.2         | 1368     | —         |
| Dauerkost         | 28         | —                          | 158        | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 10        |
|                   | 16         | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 10        |
|                   | 15         | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 10        |
|                   | 18         | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 10        |
|                   | 0.4        | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 15        |
|                   | 0.2        | 5                          | 160        | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 15        |
|                   | —          | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 15        |
|                   | —          | —                          | —          | 60.0   | 187.9  | 60.0         | 2230     | 15        |

Bei präkomatösen Kranken leiten wir die Insulinbehandlung in der Weise  
em  
lich  
floch  
tags  
Patienten in der Regel sehr hoch und man läuft nicht Gefahr trotz der großen  
Insulinbehandlung der  
Koma

| Kostform            | Harn<br>zucker | Gesamt<br>acetone<br>körper<br>im Harn | Blut<br>zucker | Eiweiß | Fett  | Kohlen<br>hydrat | Calorien | Insulin   |    |    |
|---------------------|----------------|--|----------------|--------|-------|------------------|----------|-----------|----|----|
|                     | g              | g                                      | mg %           | g      | g     | g                | g        | Einheiten |    |    |
| 200 g Haferflocken  | 120,4          | 25,2                                   | 568            | 25     | 12    | 130              | 750      | 60        | 40 | 60 |
| 200 g „             | 90,2           | 12,8                                   | 382            | 25     | 12    | 130              | 750      | 40        | 20 | 40 |
| 100 g „             | 60,8           | 8,2                                    | —              | 12,5   | 6     | 65               | 375      | 30        | 20 | 30 |
| 100 g „             | 45,4           | 2,6                                    | 189            | 12,5   | 6     | 65               | 375      | 30        | 20 | 30 |
| 100 g „             | 40,9           | 0,4                                    | —              | 12,5   | 6     | 65               | 375      | 20        | 10 | 20 |
| Standardkost        | 38,7           | 2,6                                    | —              | 69,7   | 127,9 | 0,94             | 1541,4   | —         | —  | —  |
| „                   | 26,4           | 3,0                                    | —              | 69,7   | 127,9 | 0,94             | 1541,4   | —         | —  | —  |
| „                   | 21,9           | 3,8                                    | —              | 69,7   | 127,9 | 0,94             | 1541,4   | —         | —  | —  |
| „                   | 15,1           | 4,1                                    | —              | 69,7   | 127,9 | 0,94             | 1541,4   | —         | —  | —  |
| „                   | 15,0           | 4,2                                    | —              | 69,7   | 127,9 | 0,94             | 1541,4   | —         | —  | —  |
| Standardkost        | 8,4            | 0,42                                   | 168            | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | —  | —  |
| + 50 g Haferflocken | 6,7            | 0,21                                   | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | —  | —  |
| „                   | 5,4            | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | —  | —  |
| „                   | 5,3            | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | —  | —  |
| Standardkost        | 2,4            | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | 10 | 10 |
| + 50 g Haferflocken | 1,2            | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | 10 | 10 |
| auf 2 Portionen     | 0,1            | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | 10 | 10 |
| verteilt            | —              | —                                      | —              | 75,95  | 130,9 | 33,44            | 1728,9   | 20        | 10 | 10 |

Kommt ein Patient in bereits ausgebrochenem Koma zur Behandlung, so ist es unmöglich, dem bewußtlosen Kranken per os größere Mengen von Kohlenhydraten zuzuführen. In der Literatur sind die Meinungen geteilt, ob es überhaupt nötig ist, im schweren Koma zu den großen Insulindosen wegen der Hypoglycämiegefahr Zucker zuzulegen. Der außerordentlich hohe Blutzucker beim Komatosen bietet an und für sich schon eine Gewähr, daß eine momentane Erniedrigung auf hypoglycämische Werte auch bei großen Dosen nur sehr selten stattfinden dürfte. In der Minkowskischen Klinik (Bucka, A. Wagner<sup>466</sup>) gibt man in der Regel keine Kohlenhydrate trotz großer Insulinmengen. Umber<sup>467</sup>, Strauss<sup>468</sup>, v. Noorden<sup>469</sup>, vor allem amerikanische Autoren halten Zuckereinjektionen gleichlaufend mit der Insulingabe auch beim Koma für nötig. C. v. Noorden warnt mit Recht, daß — „in der Praxis“ — „hier intravenös beim Koma zu in-“ — „inszufuhr von“ — „elastet wurde“ —

C. v. Noorden gibt Injektionen von 10–20 g Zucker bei großen Insulindosen von 80–100 Einheiten beim Schwerekomatosen. Wir verfahren in der Regel so, daß bei einem tiefen Koma zunächst 50 Einheiten intravenös und 50 Einheiten subcutan gespritzt werden. Gleichzeitig geben wir ein Tropfklysma einer 10proz. Traubenzuckerlösung. Wir pflegen nur bei der ersten Injektion eine einmalige intravenöse Insulingabe zu verabreichen und setzen dann auf die erstmalige Dosis von 50 intravenös und 50 Einheiten subcutan in Abständen von drei Stunden subcutan Gaben von je 20–30 Einheiten fort, so daß die Gesamttagessmenge am ersten Tage des Komats 300 Einheiten und mehr betragen kann. Gelingt es, auf diese Weise den Patienten aus dem komatosen Zustand herauszubringen und ihn zum Essen zu bewegen, so geben wir ihm wie bei den präkomatosen Kranken zunächst nur Haferflocken ca. 100–150 g pro die und dosieren das Insulin in Achtstundenintervallen je nach der Höhe der Zuckerausscheidung. In der Regel kommt man am zweiten Tage schon mit 120–150 Einheiten aus. Die Kost wird im weiteren Verlauf nach den oben angegebenen Prinzipien neu aufgebaut. Aus der Erfahrung kann man wohl sagen, daß ein Mißerfolg nach den

## Diabetes mellitus

ersten 24 Stunden in der Regel einen schlimmen Ausgang bedeutet Gelingt es nicht den Patienten innerhalb 24 Stunden bei einer Gabe von 300 Einheiten aus dem komatösen Zustand herauszubringen so ist eine Steigerung der Insulinmenge fruchtlos. Leider erlebt man es nicht allzu selten daß der komatöse Zustand wohl auf die angegebene Art überwunden wird daß aber trotz sinkender ketosis und sinkender Zuckerausscheidung der Kreislauf sich nicht gleichmäßig erholt und die Patienten an Kreislaufinsuffizienz zugrunde gehen (\* S 341) bicarbonicum Vor der Insulinna hat man den Patienten im koma große Mengen von Natrium bicarbonicum zugeführt. Zweifellos ist im schwersten koma im letalen Stadium eine Änderung der Säureverhältnisse im Blut im Sinne einer wirklichen Säuerung vorhanden. Dies trifft aber nur für die Kranken unmittelbar vor dem Tode zu da im Anfang des komas eine Änderung der Wasserstoffkonzentration im Blute nicht festzustellen ist. Aus diesem Grunde kommt man bei erfolgreicher Insulinbehandlung im koma auch ohne Alkalizufuhr aus. Trotzdem die im praehelenswert Alkalien zu geben da bei den großen Säuremengen der Salze stark komatösen und komatösen Stadium entstehen die Alkalien der Alkalimengen gesunken ist und der Alkalibestand auch durch das Freiwerden der Alkalien die aus den durch Insulin verfallenden ketonsäuren Salzen stammen nicht rasch und vollständig genug aufgefüllt wird. Im allgemeinen wird eine rectale Applikation von Alkalien ausreichen. Die intravenöse Injektion von 3proz Natriumbicarbonatlösung dürfte nur in den allerseltensten Fällen anzuwenden sein.

Für orale Gabe eignet sich am besten ein Gemisch von Carbonum 80 g Calcium carbonicum und 40 g Magnesium carbonicum. Über den Tag verstreut kann man bis 40 g dieses Gemisches nehmen lassen. Lichtwitz<sup>217</sup> empfiehlt an Stelle des Carbonatgemisches ein Citratgemisch das besser schmeckt und läßt auch entsprechend Natrium Calcium und Magnesiumcitrat Gemische herstellen.

Heute gelingt es einen großen Teil der komatösen Kranken aus diesem fürchterlichen Zustand durch Insulin herauszureißen. Wenn man bedenkt daß vor der Entdeckung des Insulins ein ausbleibendes koma das absolute Todesurteil war und jetzt doch ein sehr großer Teil dieser Patienten dem Leben wieder zurückgewonnen werden (in der Literatur ca 75%) so ist damit schon gekennzeichnet daß die Prognosestellung bei ausgebrochenem koma heute ganz anders zu beurteilen ist. In der Regel kann man sagen daß alle komatösen die noch bei suffizientem Kreislauf zur Behandlung gelangen durchkommen. Wird aber der Beginn des komas bereits mit einer Kreislaufinsuffizienz eingeleitet so haben sich doch nie von Insulin Erfolg gesehen. Inhaber<sup>218</sup> glaubt daß sechs Stunden nach dem Einsetzen des voll ausgebildeten komas Insulin in jedem Falle verschieden die wohl durch den Zusammenbruch der Zuckerverbrennung entstanden sind nicht wieder gutmachen kann. Die zeitliche Begrenzung der noch möglichen wirksamen Behandlung dürfte nach unserer Ansicht in jedem Falle verschieden sein und letztes Ende vom Lust in den Kreislauf abhängig bleiben. Ein gutes Kriterium über den Erfolg der Behandlung eines komatösen gibt der Blutzucker. Geht der Blutzucker der ersten 24 Stunden unter Insulin auf ca die Hälfte zurück so spricht dies deutlich für eine günstige Prognose. Häufige Blutzuckerbestimmungen am ersten und zweiten Tage des Ausganges des komas von Wichtigkeit für eine besontere Einschätzung des Alters des komatösen Patienten für den Ausgang. Eine besontere Erfahrung von vornherein nicht möglich. Wir haben ebenso viele junge wie alte Leute im koma kreislaufinsuffizient sterben

P 58 Jahre Kruppöse Pneumonie und Diabetes. Krankengeschichte S 440—441

| Datum        | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Eiweiß |       | Zucker %        |        | Zucker absol |        | Aceton    |              | FeCl <sub>3</sub> | β Oxybuttersäure | γ      | Na     |
|--------------|-----------|---------------------------|--------|-------|-----------------|--------|--------------|--------|-----------|--------------|-------------------|------------------|--------|--------|
|              |           |                           | qual   | quant | polar           | red    | polar        | red    | %         | g            |                   |                  |        |        |
| 11 I<br>1929 | 1800      | 1028                      | —      | —     | I 3,8<br>II 5,5 | +<br>+ | 68,5<br>99,0 | —<br>— | ++<br>(+) | 3,93<br>prol | ++<br>∅           | —<br>—           | —<br>— | —<br>— |
| 12 I         | 4700      | 1028                      | —      | —     | 5,8             | +      | 244,4        | —      | (+)       | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 13 I         | 1400      | 1032                      | —      | —     | 5,2             | +      | 72,8         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 14 I         | 1100      | 1024                      | —      | —     | 2,5             | +      | 27,5         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 15 I         | 1300      | 1022                      | —      | —     | 2,5             | +      | 32,5         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 16 I         | 2200      | 1026                      | —      | —     | 4,3             | +      | 94,6         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 17 I         | 1000      | 1030                      | —      | —     | 5,6             | +      | 56,0         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |
| 18 I         | 1400      | 1028                      | —      | —     | 4,1             | +      | 49,2         | —      | ∅         | —            | ∅                 | —                | —      | —      |

| Blut-<br>zucker<br>mg/‰ | Körper-<br>gewicht<br>kg | Dart                | Eiweiß | Fett | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Medikamente<br>Insulin |
|-------------------------|--------------------------|---------------------|--------|------|--------------------|----------|------------------------|
| 409                     | —                        | 600 g Milch         | (50)   | —    | —                  | —        | —                      |
| 451                     | —                        | 600 g Haferschleim  | 291    | 12   | 2518               | 1209,7   | 80 F                   |
|                         | —                        | 110 g Zucker        | —      | —    | —                  | —        | 200 E                  |
| 550                     | —                        | 120 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | 200 E                  |
| —                       | —                        | ?                   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
| 431                     | —                        | 2 Eier              | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 30 g Fleisch        | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 50 g Gemüse         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 5 g Butter          | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 5 g Sahne           | 287    | 485  | 4914               | 26023    | 200 F                  |
|                         | —                        | 200 g Kartoffelbrei | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 80 g Brot           | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 30 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 600 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
| 380                     | —                        | 3 Eier              | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 20 g Speck          | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 400 g Gemüse        | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 40 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 40 g Sahne          | 437    | 1010 | 5104               | 32581    | 100 E                  |
|                         | —                        | 110 g Brot          | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 300 g Milch         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 400 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 50 g Kartoffeln     | —      | —    | —                  | —        | —                      |
| 458                     | —                        | 1 Ei                | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 100 g Fleisch       | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 450 g Gemüse        | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 45 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 45 g Sahne          | 415    | 847  | 7692               | 39750    | 100 E                  |
|                         | —                        | 60 g Brot           | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 30 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 200 g Kartoffeln    | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 10 g Wurst          | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 900 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
| 344                     | —                        | 4 Eier              | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 70 g Fleisch        | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 200 g Gemüse        | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 20 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 20 g Sahne          | 487    | 1100 | 2885               | 26328    | 150 L                  |
|                         | —                        | 20 g Kuchen         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 100 g Kartoffeln    | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 60 g Brot           | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 20 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 300 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
| 221                     | —                        | 2 Eier              | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 150 g Fleisch       | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 60 g Gemüse         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 60 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 60 g Sahne          | 614    | 1381 | 2216               | 2010     | 100 F                  |
|                         | —                        | 80 g Brot           | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 70 g Butter         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 60 g Kuchen         | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 150 g Himbeersaft   | —      | —    | —                  | —        | —                      |
|                         | —                        | 1 Apfel             | —      | —    | —                  | —        | —                      |

| Datum | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zuckerabsol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | d Oxybuttersäure | N | NH |
|-------|-----------|---------------------------|--------|-------|----------|-----|-------------|-----|--------|---|-------------------|------------------|---|----|
|       |           |                           | qual   | quant | polar    | red | polar       | red | °.     | g |                   |                  |   |    |
| 19 I  | 1800      | 1020                      | —      | —     | 18       | +   | 32.4        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |
| 20 I  | 2100      | 1020                      | —      | —     | 35       | +   | 73.5        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |
| 21 I  | 1600      | 1024                      | —      | —     | 30       | +   | 48.0        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |
| 22 I  | 2400      | 1022                      | —      | —     | 40       | +   | 96.0        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |
| 23 I  | 2260      | 1026                      | —      | —     | 38       | +   | 83.6        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |
| 24 I  | 2000      | 1024                      | —      | —     | 38       | +   | 76.0        | —   | Ø      | — | Ø                 | —                | — | —  |

| Blut-<br>zucker<br>mg % | Körper-<br>gewicht<br>kg | Diät   | Eiweiß | Fett  | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Medikamente<br>Insulin |
|-------------------------|--------------------------|--|--------|-------|--------------------|----------|------------------------|
| 271                     | —                        | 2 Eier<br>120 g Fleisch<br>300 g Gemüse<br>30 g Butter<br>30 g Sahne<br>150 g Kartoffeln<br>130 g Brot<br>40 g Butter<br>20 g Wurst<br>80 g Kuchen   | 59.5   | 90.5  | 116.6              | 1731.7   | 100 F                  |
| —                       | —                        | 2 Eier<br>100 g Fleisch<br>450 g Gemüse<br>45 g Butter<br>45 g Sahne<br>150 g Kartoffeln<br>140 g Brot<br>50 g Butter  | 49.4   | 103.9 | 120.1              | 1850.9   | 50 E                   |
| 272                     | —                        | 3 Eier<br>50 g Fleisch<br>400 g Gemüse<br>40 g Butter<br>40 g Sahne<br>300 g Kartoffeln<br>200 g Brot<br>60 g Butter<br>50 g Himbeersaft   | 51.2   | 109.6 | 213.3              | 2104.5   | 100 F                  |
| 291                     | —                        | 3 Eier<br>100 g Fleisch<br>400 g Gemüse<br>40 g Butter<br>40 g Sahne<br>20 g Käse<br>20 g Wurst<br>80 g Kartoffeln<br>210 g Brot<br>70 g Butter<br>50 g Himbeersaft                        | 62.3   | 133.1 | 175                | 2211.7   | 100 E                  |
| 293                     | —                        | 120 g Fleisch<br>650 g Gemüse<br>65 g Butter<br>65 g Sahne<br>100 g Schinken<br>50 g Butter<br>30 g Wurst  | 84.5   | 168   | 122.6              | 2409.3   | 100 E                  |
| 294                     | —                        | 2 Eier<br>80 g Kartoffeln<br>150 g Brot<br>2 Eier<br>100 g Fleisch<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>150 g Brot<br>50 g Butter<br>20 g Käse<br>20 g Wurst | 57.9   | 141.7 | 117.2              | 1939.3   | 100 E                  |



| Datum | Harn<br>menge | Spez<br>Gewicht<br>und Re<br>aktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zucker absol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | f Oxy<br>buttersäure | N | K |
|-------|---------------|-------------------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|-----|--------|---|-------------------|----------------------|---|---|
|       |               |                                     | qual   | quant | polar    | red | polar        | red | %      | g |                   |                      |   |   |
| 25 I  | 1400          | 1025                                | —      | —     | 1,4      | +   | 19 6         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |
| 26 I  | 1100          | 1020                                | —      | —     | 2 0      | +   | 22 0         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |
| 27 I  | 1800          | 1012                                | —      | —     | 0 9      | +   | 16 2         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |
| 28 I  | 2300          | 1009                                | —      | —     | 0 9      | +   | 20 7         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |
| 29 I  | 1500          | 1018                                | —      | —     | 1 0      | +   | 15 0         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |
| 30 I  | 1200          | 1014                                | —      | —     | 0 9      | +   | 10 6         | —   | ø      | — | ø                 | —                    | — | — |

| Blut<br>zucker<br>mg/100 | Körper<br>gewicht<br>kg | Diet  | Eiweiß | Fett   | Kohlen<br>hydrate | Calorien | Medikamente<br>Insulin |
|--------------------------|-------------------------|---|--------|--------|-------------------|----------|------------------------|
| 204                      | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>160 g Brot<br>60 g Butter<br>20 g Käse         | 77,73  | 146,74 | 121,54            | 2244,5   | 150 F                  |
| 251                      | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>50 g Butter<br>150 g Brot   | 64,55  | 127,4  | 90,30             | 1861,0   | 150 F                  |
| —                        | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>850 g Gemüse<br>85 g Butter<br>85 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>150 g Brot<br>40 g Butter                      | 71,3   | 158,3  | 127,25            | 2514,0   | 150 E                  |
| 281                      | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>150 g Brot<br>40 g Butter                                    | 76,15  | 119,2  | 115,95            | 1855,5   | 150 E                  |
| 216                      | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>80 g Brot<br>60 g Butter<br>100 g Haferflocken | 76,59  | 156,56 | 115,3             | 2440,0   | 100 F                  |
| 256                      | —                       | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>80 g Kartoffeln<br>50 g Brot<br>60 g Butter<br>100 g Haferflocken | 75,05  | 174,7  | 136,35            | 2487,5   | 100 E                  |

| Datum | Harn<br>menge | Spez<br>Gewicht<br>und Re<br>aktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zuckerabsol |      | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | f Oxy<br>butyr-<br>säure | N |
|-------|---------------|-------------------------------------|--------|-------|----------|-----|-------------|------|--------|---|-------------------|--------------------------|---|
|       |               |                                     | qual   | quant | polar    | red | polar       | red. | %      | g |                   |                          |   |
| 31 I  | 2200          | 1015                                | —      | —     | 10       | +   | 220         | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |
| 1 II  | 3400          | 1010                                | —      | —     | 04       | +   | 136         | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |
| 7 II  | 1600          | 1015                                | —      | —     | 08       | +   | 128         | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |
| 8 II  | 1700          | 1014                                | —      | —     | —        | ∅   | —           | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |
| 9 II  | 1400          | 1014                                | —      | —     | —        | Sp  | —           | —    | +      | — | ∅                 | —                        | — |
| 10 II | 1700          | 1014                                | —      | —     | —        | Sp  | —           | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |
| 11 II | 800           | 1018                                | —      | —     | —        | ∅   | —           | —    | ∅      | — | ∅                 | —                        | — |

| Blut-<br>zucker<br>mg/‰ | Körper-<br>gewicht<br>kg | Diat   | Eiweiß | Fett   | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Medikamente<br>Insulin |
|-------------------------|--------------------------|--|--------|--------|--------------------|----------|------------------------|
| 240                     | —                        | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>30 g Brot<br>50 g Butter<br>100 g Haferflocken | 72.24  | 166.46 | 110.60             | 2293.0   | 80 E                   |
| —                       | —                        | 2 Eier<br>75 g Fleisch<br>20 g Speck<br>500 g Gemüse<br>50 g Butter<br>50 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken               | 39.4   | 115.0  | 89.5               | 1744.5   | 60 E                   |
| 235                     | —                        | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>700 g Gemüse<br>70 g Butter<br>70 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken                            | 64.6   | 131.9  | 98.4               | 1761     | 60 E                   |
| —                       | —                        | 3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken              | 64.2   | 135.3  | 94.0               | 1773     | 60 E                   |
| —                       | —                        | 80 g Butter<br>3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken              | 67.4   | 155.7  | 102.8              | 2011     | 60 E                   |
| —                       | —                        | 80 g Butter<br>3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken              | 67.4   | 155.7  | 102.8              | 2011     | 60 E                   |
| —                       | —                        | 80 g Butter<br>3 Eier<br>150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Sahne<br>40 g Butter<br>100 g Haferflocken              | 67.4   | 155.7  | 102.8              | 2011     | 60 F                   |

| Datum | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zucker absol |      | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | ß Oxybuttersäure | N | VL |
|-------|-----------|---------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|------|--------|---|-------------------|------------------|---|----|
|       |           |                           | qual   | quant | polar    | red | polar        | red. | %      | g |                   |                  |   |    |
| 19 II | 1600      | 1012                      | —      | —     | 0,2      | +   | 3,2          | —    | (+)    | — | σ                 | —                | — | —  |
| 20 II | 1000      | 1014                      | —      | —     | —        | (+) | —            | —    | (+)    | — | σ                 | —                | — | —  |
| 21 II | 1500      | 1010                      | —      | —     | —        | σ   | —            | —    | (+)    | — | σ                 | —                | — | —  |
| 3 III | 2000      | 1012                      | —      | —     | 0,2      | +   | 4,0          | —    | +      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 4 III | 1700      | 1012                      | —      | —     | 0,1      | +   | 1,7          | —    | +      | — | σ                 | —                | — | —  |
| 5 III | 1600      | 1015                      | —      | —     | 0,2      | +   | 3,2          | —    | (+)    | — | σ                 | —                | — | —  |
| 6 III | 2200      | 1011                      | —      | —     | —        | σ   | —            | —    | σ      | — | σ                 | —                | — | —  |

| Blutzucker<br>mg/% | Körpergewicht<br>kg | Diet   | Eiweiß | Fett  | Kohlenhydrate | Calorien | Medikamente<br>Insulin |
|--------------------|---------------------|--|--------|-------|---------------|----------|------------------------|
| 244                | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>20 g Brot<br>30 g Butter<br>20 g Haferflocken | 53.8   | 121.7 | 50.2          | 1618.2   | 30 E                   |
| —                  | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>20 g Brot<br>20 g Butter<br>20 g Haferflocken | 57.0   | 133.9 | 59.0          | 1779.7   | 20 E                   |
| —                  | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>20 g Butter<br>40 g Haferflocken              | 59.7   | 135.2 | 62.6          | 1813.5   | 20 E                   |
| —                  | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>20 g Butter<br>40 g Haferflocken              | 64.2   | 138.6 | 60.1          | 1794.9   | 10 E                   |
| —                  | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>800 g Gemüse<br>80 g Butter<br>80 g Sahne<br>20 g Butter<br>40 g Haferflocken              | 64.2   | 138.6 | 60.1          | 1794.9   | 10 F                   |
| 2.9                | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>700 g Gemüse<br>70 g Butter<br>70 g Sahne<br>20 g Brot<br>20 g Butter<br>20 g Haferflocken | 31.7   | 120.4 | 53.3          | 1633.9   | 10 F                   |
| —                  | —                   | 3 Eier 150 g Fleisch<br>20 g Speck<br>600 g Gemüse<br>60 g Butter<br>60 g Sahne<br>20 g Brot<br>20 g Butter<br>20 g Haferflocken | 30.1   | 119.2 | 49.1          | 1334.9   | 10 E                   |

Heute wäre es ein Kunstfehler, würde man das Coma diabeticum anders als mit Insulin behandeln. Behandlungsarten des innert, daß in der Zeit nennenswerte Nahrung im Hungerzustand belassen wurde, lediglich größere Alkoholgaben in Form die man in Form von der Kranke dann gab ketogene Wirkung des

bauer<sup>347</sup> hingewiesen hat und von der man auch heute noch bei der Diabetes diätetik mit und ohne Insulin Gebrauch macht. Man versäume nicht jedem schweren Diabetiker ein bis zwei Glas Cognac zu seiner Nahrung zuzulegen.

Von großer Wichtigkeit ist die Frage, ob Patienten die einmal ein Koma überwunden haben in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt sind. Diese Frage kann natürlich erst Jahre nach der Einführung des Insulins beantwortet werden. Zweifellos sind Leute die einmal im Koma waren immer wieder geneigt plötzliche Komaanfälle zu bekommen und sehr häufig erliegen sie einem der Anfälle bevor der Arzt rechtzeitig eingreifen kann. Von 14 Fällen P. F. Richters starben vier in einem erneuten Komaanfall. Nach unseren Erfahrungen möchte ich sagen daß erneute Komaanfälle nur bei Patienten vorkommen die nicht regelmäßig in ärztlicher Kontrolle waren und sich interkurrent wieder von der dauernden Insulinmedikation abwandten. Wir haben eine ganze Reihe von Patienten unter dauernder Kontrolle die bei ständiger Insulinbehandlung nach ihrem ersten Komaanfall keinen weiteren mehr erlebten. Allerdings ist ein abschließen des Urteils auch hier noch nicht am Platze.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß wir bei unkomplizierten Diabetes fallen Insulingaben für indiziert ist.

50 g Weißbrot (= 30 g Kohlenhydrat)

Fallen die eine ganz geringe oder

bei komatösen Patienten. Diese

Besteht aber gleichzeitig mit einer diabetischen Erkrankung auch nur eine leichte

interkurrente fieberhafte Erkrankung so ist trotz des leichten Diabetes Insulin

mit entsprechender Kohlenhydratzulage zu geben. Dies gilt vor allen Dingen

für Infektionskrankheiten: Angina, Grippe, Lungenentzündung, Erysipel und

für andere Infektionen. Man scheue sich nicht auch bei anfänglich geringer

/ 30 40 50 60 70 80 Haferflocken

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

nicht darauf an den fieberhaften Pneumoniakranken zuckerfrei zu machen sondern ihm reichlich Kohlenhydrat mit Insulin zuzuführen. Bei den großen Dosen von Insulin ist es wichtig daß ständig Kohlenhydrat im Überschuß vorhanden ist. Bei unserer Patientin gingen wir erst dann von den großen Insulinmengen ab als die Zuckerausscheidung bei gleichbleibend hoher Kohlenhydratzufuhr zurückging (s. Kurve Datum 30 Januar 1. Februar). Allmählich senkten wir dann gleichlaufend mit der Reduktion der Insulinmenge auch die Kohlenhydratzulage.

Lungentuberkulose und Insulinbehandlung

Erkrankte mit Insulin behandeln soll jedoch gehen wir mit Ueber<sup>486</sup> und v. Noor<sup>488</sup> einig indem wir die Insulinbehandlung bei jeder tuberkulösen Infektion eines Diabetischen empfehlen. Minkowski<sup>489</sup> und v. Jaksch<sup>490</sup> haben darauf

S 308 hingewiesen bei dem es gelang den schwerkranken Jungen wiederholt aus einem schwer komatösen Zustand durch Insulin zu retten bis eine foudroyant einsetzende Tuberkulose innerhalb weniger Wochen trotz Zucker und Acetonfreiheit des Urins einen tödlichen Ausgang herbeiführte. Jugendliche Diabetiker sind durch Tuberkulose besonders gefährdet und bedürfen ständig der Insulinbehandlung.

Der diabetische Juckreiz verschwindet unter Insulin vollständig. Das diabetische Xanthom soll nach Chauffard<sup>491</sup> und anderen Autoren ebenfalls zurückgehen. Insulin und Erkrankung der Haut  
Furunkulose und Karbunkel bei Diabetischen bedürfen auch bei geringer Zuckerausscheidung und Ketonurie unbedingt der Insulinbehandlung. Wir haben wiederholt schon universelle Furunculose auch ohne Zuckerausscheidung unter Insulinbehandlung heilen sehen. Man findet fast immer bei diesen Furunculosen trotz fehlender Glucosurie einen Blutzucker an der oberen Grenze der Norm der durch Insulin auf niedere Werte herabgedrückt werden muß. Bei diabetischer Gangrän ist die Insulinbehandlung unbedingt indiziert. Es empfiehlt

großer Insulinmengen bei entsprechend großer Kohlenhydratzulage



## J H 20 Jahre Doppelseitige, kavernöse Phthise und Diabetes

| Datum      | Harnmenge | Spez. Gewicht und Reaktion | Eiweiß |        | Zucker % |      | Zucker absol. |      | Aceton     |           | FeCl <sub>3</sub> | 4 Day butter stain | S | NH |
|------------|-----------|----------------------------|--------|--------|----------|------|---------------|------|------------|-----------|-------------------|--------------------|---|----|
|            |           |                            | qual.  | quant. | polar    | red. | polar         | red. | %          | g         |                   |                    |   |    |
| 26 IX 1928 | 1720      | 1016                       | —      | —      | 1,8      | —    | 31,0          | —    | ++         | —         | +                 | —                  | — | —  |
| 28 IX      | 2020      | 1003                       | —      | —      | σ        | —    | σ             | —    | σ          | —         | —                 | —                  | — | —  |
| 30 IX      | 1620      | 1006                       | —      | —      | 0,4      | —    | 6,5           | —    | ++<br>0,02 | —<br>0,32 | +                 | —                  | — | —  |
| 3 X        | 1930      | 1003                       | —      | —      | σ        | —    | σ             | —    | (+)        | —         | σ                 | —                  | — | —  |
| 5 X        | 800       | 1005                       | —      | —      | σ        | —    | σ             | —    | σ          | —         | —                 | —                  | — | —  |
| 10 X       | 2500      | 1006                       | σ      | σ      | σ        | —    | σ             | —    | σ          | —         | σ                 | —                  | — | —  |
| 16 X       | 2800      | 1003                       | σ      | —      | σ        | —    | σ             | —    | (+)        | —         | σ                 | —                  | — | —  |
| 23 X       | 1500      | 1010                       | σ      | —      | σ        | —    | σ             | —    | σ          | —         | σ                 | —                  | — | —  |
| 29 X       | 1800      | 1019                       | Spur   | —      | σ        | —    | σ             | —    | σ          | —         | σ                 | —                  | — | —  |

## Diabetes mellitus

| Blist-<br>zucker<br>mg % | Körper-<br>gewicht<br>kg | Isst  | Eiweiß | Fett  | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Insulin                          |
|--------------------------|--------------------------|---|--------|-------|--------------------|----------|----------------------------------|
| —                        | 46.7                     | 60 g Haferflocken<br>10 g Butter<br>100 g Himbeersaft   | 7.7    | 11.6  | 102.0              | 537      | 12 Uhr 30 E<br>7 30 E            |
| —                        | 47.6                     | Gemüsetag<br>300 g Blumenkohl<br>200 g Kohlrabi<br>200 g Gurkengemüse<br>50 g Himbeersaft<br>100 g Haferflocken   | 37.4   | 83.4  | 125.9<br>+ 65.7)   | 1326     | 10 Uhr 20 F<br>3 20 F<br>11 10 F |
| —                        | —                        | Gemüsetag<br>200 g Kohlrabi<br>300 g Bohnen<br>50 g Schneckenfleisch<br>100 g Haferflocken  | 31.8   | 88.9  | 99.9<br>+ 65       | 1394     | 7 Uhr 10 F<br>3 10 F<br>11 10 F  |
| —                        | 54.1                     | 200 g Spinaat<br>300 g Blumenkohl<br>40 g Speck<br>40 g Butter<br>1 Ei<br>600 g Bouillon<br>80 g Haferflocken<br>40 g Weißbrot  | 34.3   | 72.5  | 104.5              | 1178     | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>10 — F   |
| 104                      | 56.2                     | 100 g Haferflocken<br>50 g Weißbrot<br>20 g Cognac  | 19.2   | 15.9  | 103.1<br>+ 107     | 693      | 7 Uhr 15 F<br>3 10 F             |
| —                        | 56.0                     | 1000 g Spinaat<br>1 Ei<br>70 g Speck<br>130 g Butter<br>100 g Hackfleisch<br>40 g Brot<br>2 Brötchen<br>40 g Spinaat<br>400 g Blumenkohl<br>100 g Kartoffel<br>2 Eier | 63.0   | 173.6 | 16.0<br>+ 51.9     | 2188     | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>11 10 F  |
| —                        | 60                       | 130 g Butter<br>50 g Speck<br>2 Brötchen<br>40 g Brot<br>100 g Wirsing<br>100 g Kartoffel<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>2 Eier<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen        | 4.8    | 171.7 | 23.3<br>+ 51.2     | 140.1    | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>11 10 F  |
| —                        | 58.5                     | 100 g Wirsing<br>100 g Kartoffel<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>2 Eier<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen   | 26.8   | 181.3 | 11.2<br>+ 48.0     | 1030.4   | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>11 10 F  |
| —                        | 57.3                     | 100 g Spinaat<br>150 g Sauerkraut<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen  | 2.4    | 107.0 | 7.6<br>+ 48.0      | 2244     | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>11 10 F  |

\*) Die mit \*) versehenen Zahlen bedeuten die Kohlenhydrate des (Rein Haferflocken) in Gramm

| Datum  | Harnmenge | Spez. Gewicht und Reaktion | Eiweiß |        | Zucker % |      | Zuckerabsol. |      | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | β Oxybuttersäure | N | VP |
|--------|-----------|----------------------------|--------|--------|----------|------|--------------|------|--------|---|-------------------|------------------|---|----|
|        |           |                            | qual.  | quant. | polar    | red. | polar        | red. | %      | g |                   |                  |   |    |
| 7 XI   | 2100      | 1016                       | o      | —      | o        | —    | o            | —    | o      | — | o                 | —                | — | —  |
| 14 XI  | 2500      | 1010                       | o      | —      | o        | —    | o            | —    | o      | — | o                 | —                | — | —  |
| 20 XI  | 1500      | 1008                       | Spur   | —      | o        | —    | o            | —    | o      | — | o                 | —                | — | —  |
| 28 XI  | 1600      | 1011                       | „      | —      | o        | —    | o            | —    | o      | — | —                 | —                | — | —  |
| 5 XII  | 1600      | 1021                       | „      | —      | *(1)     | —    | !            | —    | o      | — | —                 | —                | — | —  |
| 12 XII | 1800      | 1016                       | „      | —      | 2,7      | —    | 48,6         | —    | o      | — | o                 | —                | — | —  |
| 20 XII | 1200      | 1022                       | „      | —      | o        | —    | o            | —    | o      | — | —                 | —                | — | —  |

## Diabetes mellitus

| Blut-<br>zucker<br>mg % | Körper-<br>gewicht<br>kg | Diat  | Flüssig | Fett  | Kohlen-<br>hydrate | Calorien | Insulin                                 |
|-------------------------|--------------------------|---|---------|-------|--------------------|----------|---|
| —                       | 50,8                     | 350 g Rotkohl<br>100 g Rindfleisch<br>3 Brötchen<br>2 Eier<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>135 g Butter   | 50,35   | 214,8 | 18,2<br>- 48,0     | 2311,0   | 7 Uhr. 15 E<br>3 " 15 E<br>11 " 10 E    |
| —                       | 50,9                     | 300 g Spinat<br>100 + 300 g Wirsing<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>100 g Rindfleisch<br>3 Brötchen                   | 67,7    | 191,1 | 25,9<br>+ 48,0     | 2381     | 7 Uhr. 15 E<br>3 " 15 E<br>11 " 10 E    |
| —                       | 55,6                     | 150 g Blumenkohl<br>400 g Rotkohl<br>50 g Wirsing<br>100 g Schweinefleisch<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen | 62,6    | 193,7 | 29,1<br>+ 48,0     | 2357     | 7 Uhr 15 E<br>3 " 15 E<br>11 " 10 E     |
| —                       | 56,5                     | 150 g Rosenkohl<br>1200 g Sauerkraut<br>100 g Leber<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>70 g Speck<br>2 Eier<br>3 Brötchen                        | 62,2    | 185,1 | 60,3<br>+ 49,0     | 2416     | 7 Uhr 15 E<br>3 " 15 E<br>11 " 10 E     |
| —                       | 56,9                     | 500 g Sauerkraut<br>100 g Rosenkohl<br>100 g Schweinefleisch<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen               | 61,7    | 192,1 | 27,1<br>+ 48,0     | 2339     | 7 Uhr 15 E<br>3 " 15 E<br>11 " 10 E     |
| —                       | 59,0                     | 135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>2 Eier<br>kein Gemüse<br>3 Brötchen  | 22,4    | 150,6 | 1,4<br>+ 49,0      | 1065     | 7 Uhr. 15 E.<br>3 " 15 E.<br>11 " 10 E  |
| —                       | 59,3                     | 200 g Spinat<br>100 g Mettwurst<br>2 Eier<br>70 g Speck<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen  | 44,4    | 221,4 | 4,4<br>+ 49,0      | 2122     | 7 Uhr. 15 F.<br>3 " 15 E.<br>11 " 10 E. |

## Der Kohlenhydratstoffwechsel

| Datum       | Harnmenge | Spez Gewicht und Reaktion | Eiweiß |       | Zucker % |     | Zucker absol |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | f Oxybuttersäure | N |
|-------------|-----------|---------------------------|--------|-------|----------|-----|--------------|-----|--------|---|-------------------|------------------|---|
|             |           |                           | qual   | quant | polar    | red | polar        | red | %      | g |                   |                  |   |
| 28 XII      | 1200      | 1026                      | Spur   | —     | 5,2      | —   | 62,4         | —   | —      | — | —                 | —                | — |
| 2 I<br>1929 | 800       | 1026                      | "      | —     | 3,6      | —   | 23,8         | —   | ø      | ø | —                 | —                | — |
| 9 I         | 2000      | 1016                      | "      | —     | 4,0      | —   | 80,0         | —   | ø      | ø | —                 | —                | — |
| 16 I        | 1100      | 1025                      | "      | —     | 1,9      | —   | 20,9         | —   | ø      | ø | —                 | —                | — |
| I           | 1700      | 1020                      | "      | —     | 0,8      | —   | 13,6         | —   | ø      | ø | —                 | —                | — |
| 1000        | 1119      | "                         | —      | ø     | ø        | —   | ø            | ø   | —      | — | —                 | —                | — |
| 400         | 1023      | "                         | Spur   | —     | ø        | —   | ø            | —   | ø      | — | —                 | —                | — |
| 00          | 1014      | "                         | Spur   | —     | ø        | —   | ø            | —   | ø      | — | —                 | —                | — |

| Platz<br>zu ket<br>n g/o | Körper-<br>gewicht<br>kg | D i e t   | Eiweiß | F e t t | Kohl e n<br>hydrate | Calorien | Insulin                         |
|--------------------------|--------------------------|---|--------|---------|---------------------|----------|---------------------------------|
| —                        | 50.5                     | 300 g. Wirsing<br>400 g Bohnen<br>100 g Schweinebraten<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen | 67.5   | 193.1   | 38.4<br>+ 48.0      | 2413     | 7 Uhr 15 F<br>3 15 F<br>11 10 F |
| —                        | 58                       | 500 g Sauerkraut<br>100 g Schweinefleisch<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen              | 50.4   | 191.6   | 20.4<br>+ 48.0      | 2.85     | 7 Uhr 15 E<br>3 15 E<br>11 10 E |
| —                        | 60.8                     | 2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen   | 50.4   | 181.6   | 1.4<br>+ 48.0       | 1965     | 7 Uhr 20 E<br>3 20 L<br>11 10 F |
| —                        | 60.1                     | 500 g (runkol l<br>100 g Rindfleisch<br>2 Eier<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>135 g Butter<br>3 Brötchen                   | 70.9   | 190.6   | 43.9<br>+ 48.0      | 2485     | 7 Uhr 30 F<br>3 30 F<br>11 20 F |
| —                        | 63.9                     | 600 g Bohnen<br>600 g Rotkohl<br>10 g Cognac<br>100 g Rindfleisch<br>2 Eier<br>70 g Speck<br>135 g Butter<br>3 Brötchen     | 70.6   | 194.3   | 63.2<br>+ 48.0      | 2564     | 7 Uhr 30 F<br>3 30 F<br>11 20 F |
| —                        | 61.2                     | 300 g Bohnen<br>2 Eier<br>40 g Speck<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen   | 26.9   | 180.6   | 10.21<br>+ 45.0     | 2025     | 7 Uhr 30 F<br>3 30 F<br>11 20 F |
| —                        | 65.3                     | 200 g Bohnen<br>500 g Sauerkraut<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>100 g Fleisch<br>3 Brötchen      | 62.4   | 197.1   | 31.4<br>+ 45.0      | 2370     | 7 Uhr 20 F<br>3 20 F<br>11 20 F |
| —                        | 60.9                     | 400 g Rotkohl<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen  | 27.3   | 133.4   | 20.6<br>+ 45.0      | 1611     | 7 Uhr 20 L<br>3 20 F<br>11 20 F |

| Datum | Harnmenge | Spez. Gewicht und Reaktion | Färbung |       | Zucker % |     | Zucker absol. |     | Aceton |   | FeCl <sub>3</sub> | Oxybuttersäure | N | K |
|-------|-----------|----------------------------|---------|-------|----------|-----|---------------|-----|--------|---|-------------------|----------------|---|---|
|       |           |                            | qual    | quant | polar    | red | polar         | red | °      | g |                   |                |   |   |
| 13 II | 2100      | 1015                       | Spur    | —     | Spur     | —   | 0             | —   | 0      | — | 0                 | —              | — | — |
| 20 II | 2000      | 1015                       | "       | —     | 0        | —   | 0             | —   | 0      | — | 0                 | —              | — | — |
| 24 II | 500       | 1020                       | "       | —     | 0        | —   | 0             | —   | 0      | — | 0                 | —              | — | — |
| 27 II | 1000      | 1018                       | "       | —     | 0,7      | —   | 7,0           | —   | 0      | — | 0                 | —              | — | — |
| 6 III | 1500      | 1010                       | "       | —     | 0        | —   | 0             | —   | 0      | — | 0                 | —              | — | — |

Eine besondere Vorsicht bei der Insulinbehandlung ist bei Hypertonien geboten. Durch die Untersuchungen von <sup>1927 an meiner</sup> Klinik ist gezeigt worden, daß unter

der in einem leichten hypoglykämischen Zustand eine Apoplexie bekam, die

5

Temperatur sinkt  
eigentlich  
nicht

Diabetes mellitus

| Diät   | Leber | Fett  | Kohlenhydrate  | Calorien | Insulin                             |
|--|-------|-------|----------------|----------|-------------------------------------|
| 300 g Bohnen<br>500 g Rotkohl<br>300 g Sauerkraut<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen                     | 34.0  | 133.6 | 53.3<br>- 45.0 | 1700     | 7 Ubr 20 f<br>3 " 20 f<br>11 " 20 f |
| 600 g Rotkohl<br>500 g Bohnen<br>200 g Spinat<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen           | 45.6  | 181.8 | 60.0<br>+ 45.0 | 2311     | 7 Ubr 20 f<br>3 " 20 f<br>11 " 10 f |
| 600 g Rotkohl<br>500 g Spargel<br>100 g Schweinefleisch<br>2 Eier<br>70 g Speck<br>135 g Butter<br>20 g Cognac<br>3 Brötchen | 66.1  | 191.8 | 37.8<br>+ 45.0 | 2407     | 7 Ubr 20 f<br>3 " 20 f<br>11 " 10 f |
| 400 g Bohnen<br>200 g Schweinefleisch<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>4 Brötchen                   | 89.9  | 200.8 | 23.6<br>+ 64.0 | 2534     | 7 Ubr 20 f<br>3 " 20 f<br>11 " 10 f |
| 600 g Rotkohl<br>400 g Bohnen<br>100 g Rindfleisch<br>2 Eier<br>135 g Butter<br>70 g Speck<br>20 g Cognac<br>4 Brötchen      | 72.5  | 189.8 | 50.9<br>+ 64.0 | 2440     | 7 Ubr 20 f<br>3 " 20 f<br>11 " 10 f |

durchaus dieser Warnung anschließen, da es in der Regel Schwerdiabetikerkrankte sind, bei denen Blutungen bei einer schon bestehenden Retinitis auftreten. Man soll eher eine leichte Blutung im Augenhintergrund mit in Kauf nehmen als einem schwer diabetischen Patienten das Insulin entziehen. Solch eine Fehleinschätzung läßt sich natürlich nicht prinzipiell regeln, sondern wird von dem jeweiligen Krankheitszustand abhängen. Hierbei gehören auch die während der Insulinmedikation beobachteten Blutungen in den ableitenden Harnwegen wie sie von Thomson und Layton<sup>112</sup> von Moritz<sup>113</sup> und von Gädemann<sup>114</sup> beschrieben worden sind. Auch Blutungen in verschiedenen inneren Organen wurden von Ehrmann und Jakob<sup>115</sup> bei schweren Diabetikern im Komatöszustand nach Insulininjektionen beobachtet. Diese Neigung zu Blutungen dürfte sowohl von toxischen Momenten als auch von der von Layton und Baumann<sup>116</sup> wiesenen veränderten Zirkulation abhängen. Trotz dieser vereinzelt unangenehmen Zufälligkeiten bei Insulinbehandlung möchten wir auch bei Schwerdiabetikern





der Hypoglycämie hingewiesen worden. Hier sei nur auf die klinischen Erscheinungen der Hypoglycämie und ihre Behandlung hingewiesen.

Zu Anfang der Insulinbehandlung festete man den kranken Patienten einen Symptomenkomplex, der sich äußert: starker Hunger, Blutwallungen und Reizbarkeit ausbrach. Der ganze Symptomenkomplex tritt meistens nicht in seiner Gesamtheit auf, sondern nur einzelne Zeichen. In besonders schweren Fällen kommt es zu Verwirrungszuständen, Sprachstörungen und Muskelzuckungen. Der zeitliche Eintritt der Hypoglycämie nach der Injektion schwankt von einer Stunde bis zu fünf Stunden. Bestimmt man während eines solchen Anfalles den Blutzucker,

so sieht man meist dann ein, wenn die Kohlenhydratzufuhr der Nahrung der gewählten Insulindosis nicht entspricht. In der ersten Zeit der Insulintherapie war man in der Beurteilung der Hypoglycämie ziemlich ängstlich und vermied es peinlich, hypoglycämische Symptome bei der Behandlung auftreten zu lassen. Auch heute noch müssen wir es vermeiden, die Insulindosierung soweit zu treiben, daß unterwegs oder auch nachts der Kranke über Schwäche oder Schwindelgefühl klagt, die immer ein Zeichen sind, daß wir uns der Hypoglycämie nähern. Wir stehen aber heute nicht mehr gegenüber, da uns die entsprechenden Maßnahmen der Regel genügen ein

Stückchen Würfelzucker, um rasch die hypoglycämischen Symptome zum Schwinden zu bringen. Es ist immer besser, einfache Zucker und keine Stärke zu geben, da die Resorption und damit die Bekämpfung des Anfalles rascher vor sich geht. Wir lassen aus prinzipiellen Gründen jeden Patienten der unter dauernder Insulinbehandlung steht, immer einige Zuckerstückchen mit sich führen, damit er bei Bedarf sofort hypoglycämischen Symptomen begegnen kann. Bei schweren Anfällen hat man geraten,  $\frac{1}{4}$ —1 ccm Adrenalin zu spritzen, gleich laufend mit einer intravenösen oder subcutanen Injektion von 10proz. Traubenzuckerlösung. Nur in den allerseltensten Fällen wird dies nötig sein. Besonders sei hier noch darauf hingewiesen, daß hypoglycämische Zustände auch durch unrichtige Insulinverteilung ausgelöst werden können. Es ist dann nötig, den Urin und das Blut mehrmals am Tage fraktioniert zu untersuchen und fest

zu machen und unterrichte die jugendlichen Patienten genau über die Symptome und die Gegenmaßnahmen. Andererseits muß man sehr Obacht geben, durch eine mahnende Fiktion des Zustandes eine übermäßige Angst vor der Hypoglycämie bei dem Patienten zu provozieren und dadurch psychogene Symptome auszulösen.

Über die Therapie der Hypoglycämie wurde bereits S. 305 gesprochen. Zweifellos hängen diese Anfälle mit dem Verschwinden des Zuckers aus der Gewebeflüssigkeit zusammen und sind nicht wie man anfänglich geglaubt hat, durch andere Dinge verursacht, die dem Sinken des in den Gewebeflüssigkeiten gelösten Zuckers parallel gehen. Ein Schwellenwert, bei dem hypoglycämische

Symptome auftreten existiert nicht im Gegenteil die individuellen Schwankungen sind so groß daß Umber sogar glaubte nicht der niedere Blutzucker sondern die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls rufe die hypoglycämischen Symptome hervor. Wenngleich man dieser Auffassung nicht ohne weiteres beistimmen kann so ist doch die Reaktionsbereitschaft eines jeden Organismus auf niedere Zuckerwerte in den Geweben außerordentlich verschieden.

Wasserretention

Insulin bewirkt eine Wasserretention im Körper. Diese Eigenschaft des Insulins ist bei gesunden wie bei diabetischen Individuen festzustellen. Bei Insulinmastkuren kann man Gewichtsanstiege in wenigen Tagen von zwei und mehr Kilogramm beobachten die hauptsächlich auf Wasserretention zurückzuführen sind. Die plötzlich einsetzende Gewichtszunahme von Diabetikern schon im Anfang der Insulinkur ist im wesentlichen der Wasserretention zuzuschreiben die unter Insulin eintritt. Der Mechanismus der Wasserretention die durch Insulin hervorgerufen wird ist bisher noch reichlich unklar. Der Wassergehalt des Blutes selbst erfährt nur eine geringgradige Veränderung im Sinne einer Eindickung (Wandel und Schmoger<sup>497</sup> O Klein<sup>498</sup>). Allerdings sehen wir dann bei langdauernder Insulinbehandlung eine Wasseranreicherung des Blutes die wohl einer Wasseranreicherung der Gewebe besonders der Muskulatur parallel geht. Inwieweit die Fähigkeit Zucker wieder zu verwerten mit der Neigung zur Wasserretention gemeinsame Ursachen hat oder inwieweit die Fähigkeit der Leber Glucogen wiederzubilden und festzuhalten das für den Wasserhaushalt so wichtige Leberorgan in ein funktionelles Gleichgewicht setzt oder inwieweit die durch die diabetische Polyurie entwässerten Kolloide beim Aufhören der Polyurie wieder Wasser retinieren läßt sich nach den vorliegenden Arbeiten (O Klein<sup>498</sup>) nicht eindeutig klären. Merkwürdig ist die Beobachtung von O Klein daß Zuckerausscheidungen die nicht auf eine Pankreasstörung zurückzuführen sind unter Insulin keine Wasserretention erweisen lassen.

Es ist ohne weiteres einleuchtend daß diese Eigenschaft des Insulins eine Wasserretention zu fordern bei sehr vielen mageren Individuen durchaus erwünscht ist. Nicht minder wichtig erscheint es aber bei fettleibigen Personen bei Insulinmedikationen eine Wasseransammlung hintanzuhalten. Man muß vor allen Dingen vermeiden Salze zu geben die als Kation Na haben. Die Darreichung des Carbonatgemisches ist aus diesen Gründen bei dauernder Insulinmedikation zu vermeiden. Glücklicherweise erubrigt es sich ja auch bei

wieder  
ist bei  
igkeit

Sind Insulinodeme einmal aufgetreten so sind alle Alkalien aus der Kost fortzulassen und die Nahrungszufuhr auf eine Kost die Säuren entstehen läßt. Gleichzeitige Gaben bereits eingetretene

Nebenwirkungen  
des Insulins

Einspritzungsstelle

Erscheinungen von der leichtesten Quaddel angefangen bis zur richtigen entzündlichen Schwellung sind nichts Seltenes. Auch über einen brennenden Nachschmerz wird manchmal ohne sichtbaren Grund geklagt. Man hat geglaubt daß die Spuren Eiweiß die in der Insulinlösung noch vorhanden sind die Empfindlichkeit und die lokale Entzündung auslösen können. Auch dachte man daß einzelne Präparate unbekannte Beimengungen enthalten um die Konservierung zu ermöglichen. Dieser Ansicht gab die Erfahrung Nahrung daß die Patienten ein Präparat ganz gut vertrugen und wiederum auf ein anderes Schmerzen und

Infiltrationen bekommen. Man muß dann so lange das Präparat wechseln, bis man ein Insulinpräparat findet, auf das der Patient keine Reaktion bekommt. Dies ist uns in allen Fällen auch schließlich gelungen. Inwieweit diese ganze Reaktion eine Überempfindlichkeitsreaktion ist, steht noch zur Diskussion. Jedenfalls sollen Schmerzen bei der Injektion und auch entzündliche Schwellun-

perer und Strisower<sup>499</sup> Gigon<sup>500</sup>) Die Blutdrucksenkung ist keine regelmäßige Erscheinung und dürfte keine Bedeutung haben. Insulinwirkung auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel wurde schon oben besprochen. Jedenfalls

durch Insulin statthat, ist bisher wohl an einzelnen Fällen untersucht, aber für die Insulintherapie ohne Bedeutung. Auch auf die Wärmeproduktion soll das Insulin einen gewissen Einfluß haben (Noyons<sup>501</sup> Rosenthal, Licht und Freund<sup>502</sup>). Inwieweit die Senkung der Wärmeproduktion unter Insulin durch das Insulin selbst oder durch die mit Insulin hervorgerufene Stoffwechsellage hervorgerufen wird, ist nicht zu entscheiden. Ich möchte aber nicht annehmen, zu glauben, daß die bei Insulinmasskuren erzielte Gewichtszunahme nicht nur auf Wasserretention beruht, sondern durch eine Stoffwechsellage (Glucogen-speicherung) hervorgerufen wird, die dem Fettansatz Vorschub leistet.

Falta<sup>503</sup>, Umber und Rosenberg<sup>504</sup> Minkowski und andere haben Insulinresistente Fälle  
diabetische Kranke beschrieben, die sich hinsichtlich der Insulindosierung nicht in das übliche Schema der Insulindosierung einreihen lassen. Es wurden sogar

noch nie einen solchen beobachtet — den Ausdruck „insulinresistente“ Fälle geprägt. Es wäre falsch, anzunehmen, daß das Insulin bei diesen Kranken gar keine oder eine gegenteilige Wirkung gehabt hätte. Auch bei diesen sog. insulinresistenten Fällen hat das Insulin eine blutzuckersenkende und die Zuckerausscheidung vermindemde Wirkung. Allerdings werden viel größere Dosen wie bei den typischen Fällen benötigt.

Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Ursache der sog. Insulinresistenz bei

es sich bei manchen dieser Fälle um eine Resistenz gegen das Insulin handeln. Rosenthal und  
bei Diabetes, der durch Insulinmangel entsteht, führten Rosen-  
entstammendes, autolytisch wirkendes, tryptische Ferment spalte und unwirksam mache, eine Ansicht, die neuerdings  
aus der Falta'schen Schule von Depisch und Hasenöhrl<sup>505</sup> durch experi-

Symptome auftreten, existiert nicht, im Gegenteil die individuellen Schwankungen sind so groß, daß Umber sogar glaubte, nicht der niedere Blutzucker sondern die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls rufe die hypoglycämischen Symptome hervor. Wenngleich man dieser Auffassung nicht ohne weiteres beistimmen kann, so ist doch die Reaktionsbereitschaft eines jeden Organismus auf niedere Zuckerwerte in den Geweben außerordentlich verschieden.

Wasserretent ion

Insulin bewirkt eine Wasserretention im Körper. Diese Eigenschaft des Insulins ist bei gesunden wie bei diabetischen Individuen festzustellen. Bei Insulinmastkuren kann man Gewichtsanstiege in wenigen Tagen von zwei und mehr Kilogramm beobachten, die hauptsächlich auf Wasserretention zurückzuführen sind. Die plötzlich einsetzende Gewichtszunahme von Diabetikern schon im Anfange der Insulinkur ist im wesentlichen der Wasserretention zuzuschreiben, die unter Insulin eintritt. Der Mechanismus der Wasserretention, die durch Insulin hervorgerufen wird, ist bisher noch reichlich unklar. Der Wassergehalt des Blutes selbst erfährt nur eine geringgradige Veränderung im Sinne einer Eindickung (Wandel und Schmöger<sup>497</sup>, O Klein<sup>498</sup>). Allerdings sehen wir dann bei langdauernder Insulinbehandlung eine Wasseranreicherung des Blutes, die wohl einer Wasseranreicherung der Gewebe, besonders der Muskulatur, parallel geht. Inwieweit die Fähigkeit, Zucker wieder zu verwerten, mit der Neigung zur Wasserretention gemeinsame Ursachen hat oder inwieweit die Fähigkeit der Leber, Glucogen wiederzubilden und festzuhalten, das für den Wasserhaushalt so wichtige Leberorgan in ein funktionelles Gleichgewicht setzt oder inwieweit die durch die Aufhören der Polyurie wieder Arbeiten (O Klein<sup>498</sup>) nicht e von O Klein, daß Zuckeraus zurückzuführen sind, unter Insulin kei

Es ist ohne weiteres einleuchtend, Wasserretention zu fordern, bei sehr wunscht ist. Nicht minder wichtig erscheint es aber bei fettleibigen Personen bei Insulinmedikationen eine Wasseransammlung hintanzuhalten. Man muß vor allen Dingen vermeiden, Salze zu geben, die als Kationen Na haben. Die Darreichung des Carbonatgemisches ist aus diesen Gründen bei dauernder Insulinmedikation zu vermeiden. Glücklicherweise erubrigt es sich ja auch bei der Insulinbehandlung eine größere Menge Carbonate zu geben, da unter Insulin die alkalischen Salze der Fettsäuren alle verbrannt werden und dadurch wieder Alkali im Körper zur Verfügung steht. Wertgehende Kochsalzeinschränkung ist bei kleinen Insulindosen unnötig, bei großen Insulindosen aber von großer Wichtigkeit.

Sind Insulnodeme einmal aufgetreten, so sind alle Alkalien aus der Kost fortzulassen und die Nahrungszufuhr auf eine Kost, die Säuren entstehen läßt oder enthält (Schwefelsäure, Phosphorsäure) zu beschränken. Gleichzeitig Gaben

Nebenwirkungen  
des Insulins

Erscheinungen von der leichtesten Quaddel angefangen bis zur rechtigen Entzündlichen Schwellung sind nichts Seltsames. Schmerz wird manchmal ohne sichtbar, daß die Spuren Eiweiß, die in der Insulinfähigkeit und die lokale Entzündung einzelne Präparate unbekannte Beime zu ermöglichen. Dieser Ansicht gab die ein Präparat ganz gut vertragen und

Einspritzungsstelle  
des Insulins  
nach

Infiltrationen bekommen. Man muß dann so lange das Präparat wechseln, bis man ein Insulinpräparat findet, auf das der Patient keine Reaktion bekommt. Dies ist uns in allen Fällen auch schließlich gelungen. Inwieweit diese ganze Reaktion eine Überempfindlichkeitsreaktion ist, steht noch zur Diskussion. Jedenfalls sollen Schmerzen bei der Injektion und auch entzündliche Schwellun-

perer und Strisower<sup>509</sup>, ~ ~ ~ ~ ~

gesunde. Inwieweit eine Beeinflussung der Salzsäureproduktion einerseits und Galleproduktion andererseits (Collazo und Dobreff<sup>501</sup>, Detre und Siro<sup>502</sup>) durch Insulin statthat, ist bisher wohl an einzelnen Fällen untersucht, aber für die Insulintherapie ohne Bedeutung. Auch auf die Wärmeproduktion soll das Insulin einen gewissen Einfluß haben (Noyons<sup>503</sup>, Rosenthal, Licht und Freund<sup>504</sup>). Inwieweit die Senkung der Wärmeproduktion unter Insulin durch das Insulin selbst oder durch die mit Insulin hervorgerufene Stoffwechsellaage hervorgerufen wird, ist nicht zu entscheiden. Ich möchte aber nicht anstehen, zu glauben, daß die bei Insulinmastkuren erzielte Gewichtszunahme nicht nur auf Wasserretention beruht, sondern durch eine Stoffwechsellaage (Glucogenspeicherung) hervorgerufen wird, die dem Fettansatz Vorschub leistet.

Falta<sup>505</sup>, Umber und Rosenberg<sup>506</sup>, Minkowski und andere haben Insulinresistente Fälle Diabeteskranke beschrieben, die sich hinsichtlich der Insulindosierung nicht in das übliche Schema der Insulindosierung einreihen lassen. Es wurden sogar

noch nie einen solchen beobachten — den Ausdruck 'insulinresistente' Fälle geprägt. Es wäre falsch, anzunehmen, daß das Insulin bei diesen Kranken gar keine oder eine gegenteilige Wirkung gehabt hätte. Auch bei diesen sog. insulinresistenten Fällen hat das Insulin eine blutzuckersenkende und die Zuckerausscheidung vermindernde Wirkung. Allerdings werden viel größere Dosen wie bei den typischen Fällen benötigt.

Bei Diabetes, der durch Lebererkrankungen kompliziert wurde. Diese Beobachtungen führten Rosenthal zu dem Schluß, daß im Blut ein dem Eiter entstammendes, autolytisches Ferment kreise, das das Insulin ähnlich wie das tryptische Ferment spalte und unwirksam mache, eine Ansicht, die neuerdings aus der Faltaschen Schule von Depisch und Hasenbühl<sup>507</sup> durch exper-

mentelle Befunde bekräftigt wurde. Diese Autoren konnten zeigen, daß Eter tatsächlich Insulin spaltet und unwirksam macht. Ferner konnten sie mit Serum von einem insulinresistenten Patienten die Insulinwirkung bei Tieren einschränken. Inwieweit tatsächlich bei den sog. insulinresistenten Fällen diese Eigenschaft durch ein autolytisches Ferment des Serums verursacht wird, läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nicht mit Sicherheit entscheiden. Es dürfte wahrscheinlich sein, daß bei der Verschiedenheit des klinischen Bildes der bisher beschriebenen Ausnahmefälle die benötigte größere Insulinmenge bei den verschiedenartigen Fällen nicht eine einheitliche Ursache haben dürfte. Eine dieser Ursachen kann wohl ein Übermaß von autolytischem Ferment im Serum sein. Zweifellos sind die insulinresistenten Fälle eine besondere Seltenheit. Wir sahen, daß sich auch bei typischen Patienten die Insulinmedikation nicht absolut schematisieren läßt, da der eine mehr der andere weniger benötigt. Auch hier ist ein fließender Übergang von typischen Insulinwirkungen zu atypischen Insulinwirkungen gelegentlich festzustellen.

ed kamentöse  
Behandlung

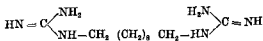
Die chemische Forschung hat seit der Entdeckung des Insulins nicht aufgehört, den wirksamen Körper des Langerhansschen Inselextraktes, der im Insulin enthalten ist, zu suchen und chemisch zu identifizieren. Es ist zweifellos eine der reizvollsten Aufgaben der analytischen und synthetischen Chemie, diesen Körper zu finden. Es wird nur eine Frage der Zeit sein, wann dies gelingen wird, da man in dem Blutzucker einen Test hat, der dem analytischen Chemiker eindeutig zeigt, welchen Weg er bei der Fraktionierung des Insulinextraktes zu gehen hat. Hinweise über die Art des Körpers hat man in dem Schwefel- und Stickstoffgehalt des Insulins erblickt. Ein weiterer Hinweis ist in der Empfind-

reaktion gegenüber molekularen Veränderungen zu sehen. Die molekulare Konstitution der Insulinwirkung ist, wie wir gesehen haben, so kompliziert, daß man sich nicht vorstellen sollte, ein Ferment ungeformter Struktur sein, das die Insulinwirkung verursacht. Gegen diese Ansicht spricht sehr vieles, vor allen Dingen aber die Festigkeit der Insulinlösung gegen alkoholische Salzsäure bei hohen Temperaturen. Die Entscheidung wird aber letzten Endes die experimentelle Arbeit haben, der es gelingen dürfte, dieses Problem zu lösen.

Synthalin

Dieses Problem wurde von Frank<sup>508</sup> und seinen Mitarbeitern gedanklich von einer anderen Seite angegangen. Die Forscher stellten sich die Aufgabe, bekannte Substanzen mit blutzuckerherabsetzender Wirkung zu untersuchen und Substanzen synthetisch zu erzeugen, die ähnlich wie das Insulin auf den Blutzucker wirken. Frank und seine Mitarbeiter gingen von der durch Watanabe gefundenen Tatsache aus, daß das Guanidin in großen Dosen den Blutzucker zu senken imstande ist. Sie versuchten nun, einen Körper der Guanidinreihe herzustellen, der wohl die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins noch besitzt, die krampferregende und toxische Komponente der

auch die krampferregende Wirkung des Guanidinderivates ist. Auf diese gelangten sie zu einem Körper, der blutzuckerherabsetzend und geringe toxische Wirkung aufweist. Diese Substan-



eine Substanz die von Schering unter dem Namen Synthalin in den Handel gebracht wird. Nach den Angaben von Frank wird das Präparat folgendermaßen dosiert.

Die therapeutische Einzeldosis des Synthalins beträgt 20–25 mg. Nach dem Vorschlag von Frank wird bei der Synthalinbehandlung so vorgegangen, daß am ersten und dritten Tage 2mal 25 mg, am zweiten Tage 1mal 25 mg gegeben

der von Frank aufgestellten Schematas wiedergegeben

|        | morgens | abends |        | morgens | abends |
|--------|---------|--------|--------|---------|--------|
| 1. Tag | 20 mg   | 20 mg  | 9. Tag | 25 mg   | 25 mg  |
| 2      | 20      | —      | 10     | 20      | —      |
| 3      | 20      | 20     | 11     | 25      | 25     |
| 4      | —       | —      | 12     | —       | —      |
| 5      | 25      | 20     | 13     | 25      | 20     |
| 6      | 20      | —      | 14     | 20      | —      |
| 7      | 25      | 20     | 15     | 25      | 25     |
| 8      | —       | —      | 16     | —       | —      |

119W

Seit der ersten Publikation von Frank<sup>508</sup> sind sehr viele widersprechende Mitteilungen über den Erfolg des Synthalins veröffentlicht worden. Die Angaben, daß bei längerer Darreichung des Synthalins Beschwerden von seiten des Magen-

der ersten Tablette über Appetitlosigkeit und Brechreiz klagten, haben aber andererseits auch bei langer dauernder Gabe gute Verträglichkeit beobachtet. Das Wesentliche in der Beurteilung des Synthalins dürfte aber die Tatsache sein, daß die Zuckerausscheidung nur in leichten und mittelschweren Fällen herunter-

geben

Der Wirkungsmechanismus des Synthalins ist noch ungeklärt. Die ursprünglichen Angaben von Frank<sup>508</sup> und Mitarbeitern besagen, daß ebenso unter Synthalin wie unter Insulin Leberglycogen gebildet wird. Neuere Arbeiten, besonders die Arbeit von Staub<sup>509</sup>, scheinen dies nicht zu bestätigen.

Wenngleich das Synthalin in der Diabetestherapie nur einen ganz beschränkten Indikationsbereich und zwar nur bei leichten Fällen haben wird,

das allgemeine Prinzip des Insulins aus solchen natürlichen Substanzen nichts zu tun. Es scheint aber durchaus möglich, daß ähnliche Aminosäuren oder Abwandlungsprodukte aus Aminosäuren in Peptidverknüpfung das wirksame Prinzip des



## Der Kohlenhydratstoffwechsel

Inselextrakt ausmachen Wir selbst haben derartige Peptide und Amine de Cystins untersucht, allerdings ohne Einwirkung auf den Blutzucker zu finden. Es ist wohl zunächst nötig, die analytischen Daten über die wirksame Substanz weiterzufordern, um mit Analogieschlüssen synthetisch diese Frage anzugehen. Es sei noch bemerkt, daß die Angabe von Abel<sup>219</sup> das wirksame Produkt krystallinisch in Händen gehabt zu haben, der Nachprüfung durch Freudenberg<sup>219</sup> und seine Mitarbeiter nicht standgehalten hat.

In früheren Zeiten wurde der Diabetes mellitus mit einer Unzahl von Mitteln behandelt, aber keines dieser Mittel hielt einer kritischen Nachprüfung stand. Mit die ältesten Diabetesmittel sind Teeaufgüsse, Dekokte aus verschiedenen Wurzeln und Blättern. Heidelbeerblättertee, Bohnenhulsen-tee, Knoblauch- abkochungen und andere pflanzliche Extrakte wurden gebraucht. Nach der Entdeckung des Insulins glaubte man vielleicht, in diesen Volksmitteln Pflanzen vor sich zu haben, die insulinähnliche Substanzen enthalten. Nur bei Myrtilus (Heidelbeerblättern) und in Hefen ist in geringen Konzentrationen eine blutzuckersenkende Substanz gefunden worden, deren Wirksamkeit aber wegen der in konzentrierteren Lösungen gleichzeitig vorhandenen toxischen Substanzen sich nicht auswerten läßt. Bislang wurde kein Pflanzenextrakt gefunden der nennenswerte Insulinwirkung hatte.

In früheren Zeiten versuchte man, den Diabetiker mit Opium zu behandeln, und tatsächlich sahen sowohl J v Mering als auch v Noorden durch Opium, die Glucosurie etwas zurückgehen. Eher systematischen Behandlung mit Opium ist dringend zu widerraten. Wohl kann man gewisse Restzustände einer Glucosurie nach diätetischer Behandlung durch kleine Opiumgaben vollständig zum Verschwinden bringen, doch ist es durchaus nicht ratsam, Opiate längere Zeit Diabetikern zu geben. Die Wirkung auf die Darmtätigkeit und auch auf die Psyche ist nicht günstig für den Diabetes. In neuerer Zeit sucht man die Opiate durch andere Sedativa zu ersetzen. Man gab kleine Dosen Brom in Form von Bromnatrium, Adalin und auch Luminal. Zweifellos sind diese Sedativa bei geringgradigen Zuckerausscheidungen die durch Aufregungen entstehen, günstig in ihrer Wirkung, jedoch kommen sie für eine ernsthafte Diabetestherapie nicht in Frage. Substanzen, die das vegetative System beeinflussen, wurden auch für die Behandlung des Diabetes versucht. Atropin, Physostigmin und Pilocarpin zeigen keinen Erfolg. In neuerer Zeit gab man Ergotoxin, um die sympathisch chromaffine Erregung zu dämmen und die Glucogenmobilisierung hintanzuhalten. Ein eindeutiger Erfolg wurde auch vom Ergotoxin nicht gesehen. Unter der Unzahl von Geheimmitteln spielen einige Hefepreparate eine gewisse Rolle. Weder theoretisch noch praktisch hat sich aber für Hefepreparate eine Berechtigung erwiesen.

Die Angabe von Singer<sup>210</sup>, daß mit Caseosaninjektionen, d. h. unspezifischer Proteinkörpertherapie, auf die Glucosurie dauernd eingewirkt werden könne, ist durch eine große Zahl von Nachprüfungen als nicht stichhaltig gefunden worden. Selbstverständlich kann man alles unspezifisch behandeln. Man sollte aber froh sein, daß man endlich eine Störung so weit meistern kann, daß sie einer spezifischen Behandlung zugänglich wird. Dies ist in eindeutiger Weise beim Diabetes mellitus der Fall, den wir heute durch das Insulin tatsächlich spezifisch etiologisch behandeln können.

Von den Orten, die von alters her von Diabetikern aufgesucht werden sind Karlsbad, Marienbad, Neuenahr, Vichy die bekanntesten. Mergentheim, Tarasp, Bertrich, Salzbrunn, Homburg beherbergen ebenfalls unter ihren Kurgästen reichlich Diabetiker. Neuenahr, Salzbrunn und Vichy sind einfach alkalische Wasser, Bertrich, Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Ta-

alkalisch sulfatische Wasser während Kissen  
 fache Kochsalzquellen sind Nach unsere  
 Ätiologie des Diabetes mellitus wird es wo  
 dieser Wasser einen entscheidenden Einfluß  
 Bauchspeicheldrüse einzuräumen Wenngleich indirekt vom Darm aus ein  
 gewisser Einfluß auf die äußere Sekretion der Drüse ausgelöst wird so ist  
 damit doch nicht gesagt daß auch die innere Sekretion irgendwie durch diese  
 Wasser angeregt werden kann Ich mochte aus diesem Grunde auf die theo  
 retischen Arbeiten die einen Einfluß der verschiedenen Wasser nachzuweisen  
 versuchen nicht näher eingehen weil ich glaube daß die Voraussetzungen zu  
 einer derartigen Untersuchung nicht gegeben erscheinen und einer strengen  
 wissenschaftlichen Kritik nicht in allen Punkten gerecht werden

Wenn man auch der Trinkkur keinen entscheidenden therapeutischen Effekt  
 auf die diabetische Störung zuerkennt so soll damit keineswegs gesagt sein daß  
 ein Kuraufenthalt in irgendeinem dieser schonen Badeorte nicht in manchen  
 Fällen anzuraten wäre Der Kureffekt dürfte vor allem darin zu erblicken sein

neuen chemischen Untersuchungsmethoden angeeignet haben Besonders die Leicht  
 kranken sind die geeigneten Patienten um in derartige Kurorte geschickt zu  
 werden Wir sehen sogar recht häufig daß die Patienten mit geringer Zucker  
 ausscheidung bei einer ruhigen Lebensweise ihre Zuckerausscheidung verlieren  
 und mit einer erheblich höheren Toleranz nach Hause zurückkehren Es ist aber

richtungen der oben angegebenen Kurorte zu erblicken da in diesen Orten in fast  
 allen Gasthäusern eine Zuckerdiät verabfolgt wird Sofern es aber nicht nur auf den  
 Kohlenhydratgehalt der Kost ankommt kann man auch in den Kurorten die  
 Patienten nicht wahllos die entsprechende Zuckerdiät essen lassen und es wird

Ratsamste daß die Diabeteskranken auch an Kurorten in diätetisch geleiteten  
 Heilanstalten verpflegt werden Es ist hier noch sehr viel Aufklärungsarbeit  
 beim Publikum zu leisten das auch heute noch Heilwirkungen von Kurfaktoren  
 erwartet die tatsächlich keine Heilwirkung bringen Der Arzt soll natürlich  
 die psychische Wirkung die ein dampfender Sprudel auf das Gemüt eines  
 Patienten ausübt nicht unterschätzen und diese psychischen Momente zur

maßen so nur unter der Hand die für die Heilung wichtigen Faktoren untergeschoben werden. Es geschieht dann nur zu leicht, daß der Patient das Unwichtige tut und das Wichtige, was ihm ja vom Arzte scheinbar nur als Begleitmaßnahme verordnet wird, vernachlässigt. Mit kurzen Worten: es muß auch in dem Kurort dem Patienten immer und immer wieder eingehämmert werden, daß das Wichtigste die Diät ist und daß das Unterstützende die Kurmittel des Bades sind.

Über eine klimatische Einwirkung auf den Diabetes mellitus sei es durch Hochgebirge, sei es durch Aufenthalt an der See, kann man nur so viel sagen, daß Seeklima und Höhenklima die auf den Gesamtumsatz eine stimulierende Einwirkung ausüben. In der Regel sind anstrenghafte Touren zu empfehlen, anstrengende Touren sind auch Leichtdiabeteskranken strengstens zu widerraten.

## Literaturverzeichnis

### Zusammenfassende Darstellungen über Chemie und Physiologie der Kohlenhydrate

W. v. Bergmann, Die Kohlenhydrate, 5. Aufl. 1923 — Arm  
— oside Übersetzung  
— Bergmann M. 4

W. v. Bergmann, Die Kohlenhydrate, 5. Aufl. 1923 — Arm  
— oside Übersetzung  
— Bergmann M. 4

In v. Noorden, Handbuch  
ginn Med. 1 352 (1908) —  
76 1911 2. Aufl. 8 S. 464  
5 — Maquenne, L. Les  
se des Muskels, Handbuch  
— Neuberg, C. Zucker  
m Zuckersatz der pflanz  
Jewald, Die Kohlenhydrate  
Physiologie und Pathologie

des Stoffwechsels, 2. Aufl., Berlin 1903 — Noorden, C v., u. S. Isaac Die Zucker-

### Zusammenfassende Darstellungen über Diabetes

Labbe Le diabete sucré Paris 1920 — Lecorché Traité du diabete Paris 1877 —  
Lenné Die Zuckerkrankheit Berlin 1893 — Lépine Le diabete sucré Paris 1909 —

- Verh Ges inn Med 1921 — Grafe, E. u E v Schröder. Dtsch Arch klin Med 11: 156 (1924), Erg inn Med 5, 449 (1924), Fortschr Ther 2, 37 (1926) — (8) Kihani Arch Pharmac 233, 320 (1895), 231, 487 (1896), 254, 261 (1916), Ber 38, 4040 (1903) — (9) Windaus u Hermanns Ber 48, 979 (1915) — (10) Fischer, E Ber 47, 195 (1914), Chem Zbl 1, 1668 (1913) — (11) Bergmann u Schotte: Ber 54, 440 (1921) — Fischer, E, Bergmann u Schotte Ber 53, 509 (1920) — Bergmann, Schotte u Lechinsky Ber 53, 158 (1922) — (12) Voit, F Dtsch Arch klin Med 58, 323 (1897) — Bingle, A Arch f exper Path 64, 1 (1910) — (13) Roubitschek, R. Klin Wschr 1923, Nr 35, 1647 — (14) Karrer u Nageli Helvet chim. Acta 4, 204, 812 (1921) — Karrer Z angew Chem 35, 85 (1922) — (15) Pringsheim, H. u Goldstein Ber 46 2959 (1913) — (16) Pictet u Jahn Helvet chim. Acta 5, 610 (1922) — (17) Irvine J chem Soc 123, 898 (1923) — (18) Maquenne Bull III 29, 1218 (1903), 33, 723 (1905), 35, 1—XV — (19) Pringsheim, H. u Goldstein Ber 55, 1449 (1922) — (20) Ling u Nann, J chem Soc 123/124, 2666 (1923) — (21) Karrer Z angew Chem 35, 88 (1922) — (22) Pringsheim H. u Goldstein Ber 55, 1449 (1922) — (23) Herzog u Jancke Ber 53 2162 (1920) — (24) Gatrin Gruzewska Pflügers Arch 102, 569 (1904) — (25) Laquer H S Z 122, 44 (1922) — (26) Pringsheim, H Biochem Z 156, 109 (1925) — (27) Cellulosechemie 2, 67 (1921) — (28) Karrer u Smirnow Helvet chim Acta 5 187 (1922) — (29) Meyer, K H. u Mark Ber. 61, 513 (1928) Z physik. Chem Abt 2, 115 (1929) — Meyer, K H. u Mark Berlin Julius Springer 1911 — Hoppe Seyler-Thierfelder Physiologisch und pathologisch chemische Analyse Berlin Julius Springer 1924 — (30) Neuberg, C Ber 43, 1773 (1910) — (31) Lobry de Bruyn u A van Ekenstein Eben 14 203 (1895), 15, 92 (1896), 16, 257, 262, 274, 282 (1897), Ber 28, 3078 (1895) — (32) Buchner u Meisenheimer Ber 43, 1773 (1910) — (33) Lobry de Bruyn Rec Trav chim Pays Bas 14 156 (1895) — Lobry de Bruyn u A van Ekenstein Eben 14 203 (1895), 15, 92 (1896), 16, 257, 262, 274, 282 (1897), Ber 28, 3078 (1895) — (34) Wohl u Neuberg Ber 33, 3099 (1900) — (35) Michaelis, L, u P Rona Biochem Z 47 447 (1912) — (36) Harden, A. u W J Young Proc chem Soc 21, 189 (1905), Biochem Z 82, 173, 177 (1911) — (37) Euler, v. u Kullberg H S Z 74, 15 (1911) — Euler, v. Proc roy Soc B 37, 313 (1911) — Euler, v Eben 41, 215 (1912) — (38) Young Lebedew u Griaznow Ber 45 3256 (1912) — Harden u Henley Biochem Z 21 1216 (1927) — (39) Robison, A Biochemie J 16, 809 (1922) — (40) Neuberg u Farber Biochem Z 78, 238 (1917) — Neuberg, Farber, Levite u Schwenk Eben 43, 253 (1918) — (41) Wohl, H Biochem Z 5, 45 (1907) — (42) Dakin, H D J of biol Chem 14 423 (1913) — (43) Neuberg u Oppenheimer Handbuch, 2 Aufl, 2 S 459 — S auch Pringsheim Zuckerchemie, S 222 — (44) Neuberg u Mitarbeiter Biochem Z 1911—15 — S besonders C Neuberg, u L Karczag Eben 36, 60, 68, 76 (1911), 37, 176 (1912) Ber 41, 2477 (1911) — Neuberg u Rosenthal Eben 71, 1 (1915) — (45) Neuberg, C. u E Farber Biochem Z 78, 238 (1916) — Neuberg, C. u E Reif furth Eben 89, 365 (1918), 92, 234 (1918), Ber 52, 1677 (1919) — Neuberg, C. u E Reif u K Ludecke Ber 52, 1385 (1919) — (47) Neuberg u Reinfurth Ber 52, 167 (1919) — (48) Zerner Ber 53, 325 (1920) — (49) Neuberg u Reinfurth Ber 52, 167 (1919) — Neuberg, C. u J Hirsch Eben 105, 307 (1920) — Neuberg, C. u W Urmum J Hirsch u E Reinfurth Eben 112 144 (1920) — (53) Neuberg, C. u B Arinstein Biochem Eben 110, 193 (1920) — (54) Wehmer, C Ber 51, 1663 (1918) — Ehrlich, F Ber 41 Kruse, W Allgemeine Mikrobiologie Leipzig 1910 — (55) Neuberg, C. u W Urmum E Wolff Biochem Z 112 144 (1920) — (56) Neuberg, C. u B Arinstein Biochem Z 117, 269 (1921) — (57) Wehmer, C Ber 51, 1663 (1918) — Ehrlich, F Ber 41 3734 (1911) — (58) Baer, J. u L Blum Arch f exper Path 65 1 (1911) — (59) Sundvik Mayer, P Eben 32 518 (1901), Z klin Med 47 68 (1902), Berl klin Wschr 1903 292 — (60) Embden, G Hofm Beitr 2, 691 (1902) — (61) Embden, Griesbach Malys Jb 1896 76 — (62) Fischer, E. u O Piloty Ber 24 521 (1891) — (63) Falcik Munch med Wschr 1902, 1483 — (64) Embden, G Hofm Beitr 2, 691 (1902) — (65) Embden, Griesbach (1913) — (66) Embden, G Hofm Beitr 2, 691 (1902) — (67) Embden, Griesbach u Schmitz H S Z 93, 1 (1914) — S auch Embden Zusammenfassende Darstellungen — (68) Embden, G Hofm Beitr 2, 691 (1902) — (69) Embden, Griesbach mann H S Z 167 (1927) — Lépine, R. Le diabète sucré Paris 1909, O r 110 742 (1890), 120, 139 (1895) — Lépine, R. u M Zimmer (67) Kraske, B Biochem Z 45, 81 (1912) — (68) Kondo, K Eben 45, 88 (1912) — (69) Levene, P A. u G Meyer J of biol Chem 11, 361, 12, 265 (1912), 14 149 551 (1913), 15 65, 475, 16, 555, 17, 443 (1914) — (70) Magnus Lev Hofm Beitr 2 261 (1904) — (71) Noorden, K v jun Biochem Z 45 94 (1912) — (72) Hermann, L

(83) Embden, G.,  
G., E Schmitz  
Physiol 26 671 (1  
(87) Dakin, H I  
(1913), 16 505 (  
95 211 (1909) — (89)  
15 177 (1913) — (90) P  
Ebenda 107, 60 (1920),  
33 Kongr inn Med 19

in Z Biol 84 101 (1909) — (99) Batelli, E,  
Biochem Z 95 296 (1919) — (99) Batelli, E,  
— (100) Mayer P Biochem Z 62 462 (1914),  
Klin  
gegen  
1914),  
t, L  
, 121,  
) Grube K inaugural dissertation  
R u R G Pearce Amer J Physiol 27, 341,  
1909 22 (1923) —

(141) Thannhauser, S J, u G Tischhauser. Munch med Wschr 1924, Nr 41, 1413, Nr 42, 1469, 1471 — (142) Allard. Arch f exper Path 59, 111 (1908) — (143) Landergren, E Skand Arch Physiol 13, 112 (1903) — (144) Zeller, H. Arch f Physiol

(1909) — (150) Faltz, Groteu Staehelin Hofm Beitr 10, 199 (1907) — (151) Macleod,

1909, 111 60 (1909) — (206) Neubauer, E Biochem Z 52, 118 (1910) —  
 exper Biol a Med 8, 110 (1911) — (207) Snyder, C D, L E Martin u M Levin Amer J Physiol 62, 442 (1922) —  
 (207) Snyder, C D, L E Martin u M Levin Amer J Physiol 62, 442 (1922) — (208) Brösamlen, O Dtsch  
 Path 3, 393 (1906), 5, 233 (1909) —  
 J Physiol 81, Proc 13 (1913) —  
 16) — (214) Langendorff Du Bois  
 Hermann, E Z Nervenheilk 47, 48.





(404) Wagener, H P, u R M W Idar, J. Amer. J. Ac. 70, 515, 1903

·  
·  
·

·

·

161 (1923) — (415) Hofbauer, J Zbl Gynak 1922 348 — (416) Hofmeister, Fr  
H S Z

P, Mer

Nr 13 —

(421) K1

Munch n

(1800

Z

(42

19

Me

Th

(4

19

Cr

che

Wf

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

·

Erg Physiol 3, 415 (1904) — Die Pentosurie In v Noorden Handbuch der Patholog  
des Stoffwechsels 2, S 219 1907 — (413) Zerner, E, u R Waltuch Biochem Z 38,

410 (1913) — (444) Levene, P A, u La Forge, J of biol Chem 15, 481 (1913) —

· · · · · (445) Riumen

· · · · · Dtsch

· · · · · itbal

· · · · · Brit

· · · · · 6 —

· · · · · Lond

· · · · · ed 13,

· · · · · 110 —

· · · · · litus

· · · · · Vchr

· · · · · ortrag

· · · · · Neue

· · · · · Jena

· · · · · Verb

· · · · · 14) —

· · · · · tabol

· · · · · 1 —

· · · · · C r

· · · · · Min

· · · · · Dtsch

· · · · · u

· · · · · 7) —

· · · · · ) —

· · · · · Verb

· · · · · (163)

· · · · · 571

· · · · · ) —

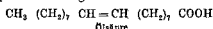
· · · · · soul



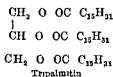
## VI. Fettstoffwechsel.

Chemischer  
Aufbau

Die Fette sind esterartige Verbindungen von Alkoholen mit Fettsäuren. Der Alkohol, der sich mit einer Fettsäure verestert, kann verschiedene Wertigkeiten haben. Bei den mehrwertigen Alkoholen kann eine Alkoholgruppe und können auch alle Alkoholgruppen mit Fettsäuren zu einem Ester zusammentreten. Die im tierischen Körper vorkommenden Fette sind im wesentlichen Ester des Glycerins mit höheren Fettsäuren, und zwar mit der Palmitinsäure  $C_{16}H_{32}O_2$  mit der Stearinsäure  $C_{18}H_{36}O_2$  und der ungesättigten Ölsäure  $C_{18}H_{34}O_2$ . Die Ölsäure hat ihre doppelte Bindung in der Mitte des Molekuls.



Die Ölsäure vermag wie alle ungesättigten Fettsäuren an die doppelte Bindung Wasserstoff oder Halogen zu addieren. Auf diese Weise kann man durch die addierten Jodatome (Jodzahl) die Mengen der in einem Fett enthaltenen ungesättigten Fettsäuren bestimmen. Als Typus eines sogenannten Neutralfettes sei das Tripalmitin angeführt, bei dem alle drei Alkoholgruppen des Glycerins durch die Palmitinsäure verestert sind.



Es gibt Neutralfette, die mit Radikalen der gleichen Fettsäure Tripalmitin, stearin, olein, verbunden sind. Es gibt aber auch Neutralfette, bei denen in einem Glycerid verschiedene Fettsäureradikale vorhanden sind. Je nachdem mehr oder weniger ungesättigte Fettsäureradikale in einem Triglycerid vorhanden sind, ist das entsprechende Fett fest oder flüssig. Das Triolein ist flüssig. Flüssige Fette heißt man Öle. Sie kommen im wesentlichen in pflanzlichen

Paraffinreihe, esterartig zusammentreten

Alkohole der zyklischen Reihe

die Gruppe der Sterine, die Cholesterinester, die wichtigsten Vertreter sind.

Physikalische  
Eigenschaften

Die Fette unterscheiden sich von den Kohlenhydraten und dem Eiweiß nicht nur durch ihr verschiedenes Aussehen, sondern auch durch ihre andersartige Löslichkeit. Während Eiweiß und Kohlenhydrate fast nur in wässrigen Lösungsmitteln löslich sind, sind die Fette in den meisten organischen Lösungsmitteln, Äther, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff löslich. Auch Alkohol löst einen Teil der Fette. Beim Schütteln mit Wasser

geben die Fette eine trübe milchige Flüssigkeit aus der sich beim Stehen allmählich Tropfen absetzen die sich an der Oberfläche ansammeln da das spezifische Gewicht der Fette kleiner ist als das von Wasser. Eine derartige feinste Verteilung von Fett in Wasser ist für den Transport des Fettes in den wässrigen Körperflüssigkeiten die gegebene Verteilungsbedingung. Man nennt eine derartig feinste Verteilung in Tropfenform in einem wässrigen Lösungsmittel eine Emulsion. Durch Zusatz eines stark wasserbindenden Kolloids z. B. durch Zusatz von Gummi arabicum kann eine derartige Emulsion stabilisiert werden. Die Rolle des Gummi arabicum dürfte in der Körperflüssigkeit Eiweißkolloide spielen.

Die Darstellung der Fette in reinem Zustande ist sehr schwierig weil sie mit wenig Ausnahmen nicht kristallisieren. Das Glycerid der Palmitin- und Stearinsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur fest und kristallisiert. In der Natur kommen die Fette nicht als reines chemisches Individuum in kristallisiertem Zustande vor sie sind immer in Gemischen vorhanden die sich gegen seitig lösen. Bei der großen physikalischen Ähnlichkeit die allen Fetten gemeinsam ist kann die Isolierung nur schwer erfolgen.

Behandelt man die Fette mit Alkali in der Wärme so zerfällt das Fett durch Verseifung Wasseraufnahme in Alkohol und fettsaures Alkali. Man nennt eine derartige Hydrolyse Verseifung. Die Salze der Fettsäuren heißt man Glycerinseifen. Man spricht von Alkaliseifen und von Kalkseifen je nach der Art der Lauge die mit der Fettsäure zur Salzbildung zusammentritt. Den gleichen Verseifungsprozeß der im Reagenzglas durch Alkali bewirkt wird kann der Organismus durch bestimmte Fermente ausführen. Derartige fettspaltende Fermente heißen Lipasen oder Steapsine. Sie sind im pflanzlichen und tierischen Organismus weit verbreitet. Bei der Verseifung eines Fettes kann der das Fett bildende Alkohol fast immer leicht isoliert werden dagegen hält es schwer die Fettsäuren rein zu gewinnen und bei ungesättigten Fettsäuren sekundäre Veränderungen durch die Verseifung auszuschalten. Aus diesem Grunde ist die Kenntnis über den Aufbau der verschiedenen Fette noch eine recht dürftige.

Außer den Neutralfetten kommen im tierischen Organismus standig Fettsäuren vor die als Zwischenstufen beim Auf- und Abbau des Fettmoleküls anzusehen sind. Es ist bisher noch vollständig unbekannt wie die langen Ketten der Fettsäurereihen vom pflanzlichen und tierischen Organismus synthetisiert werden und aus welchen Vorstufen ihre Bildung stattfindet. Von den Kohlenhydraten ist sicher erwiesen daß sie in Fett übergehen können. Aber auch hier ist der feinere Mechanismus der Reaktion noch ungeklärt. Der Weg von einer Dehydrierung wieder zu Bernsteinsäure zusammengefügt und zu langen Fettsäureketten aufgebaut werden kann eine noch ungeklärte Pöle. Auch das Eiweiß kann mit Teilen seines Moleküls Fett bilden. Der Weg von einer desaminierten Aminosäure zu einer langkettigen Fettsäure konnte ebenfalls auf dem Wege einer Dehydrierung erfolgen. Es ist merkwürdig daß wir über diese einfachen physiologischen Vorgänge nur geringe experimentelle Kenntnisse besitzen. Die Fette enthalten von allen Nährstoffen am wenigsten Sauerstoff im Molekül. Wird Fett im Organismus verbrannt so ist zur Verbrennung sehr viel Sauerstoff nötig. Aus diesem Grunde ist der respiratorische Quotient (s. S. 8) bei Fettverbrennung sehr niedrig (R. Q. bei Fett 0.707 bei Eiweiß 0.801 bei Kohlenhydrat 1.000). Eine offene Frage ist es inwieweit aus Fetten Kohlenhydrate gebildet werden können. Diese für alle Stoffwechselfragen grundlegende Überlegung wurde bereits in dem Kapitel des Kohlenhydratstoffwechsels (s. S. 272) abgehandelt. Es sei hier nur nochmals betont daß wir bis heute keine sicheren experimentellen Beweise für den Übergang von Fett in Kohlenhydrate

Beziehungen zu den übrigen Nährstoffen im Stoffwechsel

besitzen obgleich die theoretische Möglichkeit nach der dort angeführten chemischen Formulierung als gegeben erscheint

Fettverdauung  
Lipasen.

Die Fette, welche mit der Nahrung aufgenommen werden, werden in der Mundhöhle chemisch nicht verändert. Es ist lange eine offene Streitfrage gewesen, ob im Magen die Fette zerlegt werden können. Derartige fettsplittende Fermente, die unter den Sammelbegriff der Esterasen fallen, bezeichnet man allgemein als Lipasen. Die Schwierigkeit, eine derartige Lipase im Magen einwandfrei nachzuweisen, besteht darin, daß der Magensaft in der Regel, wie verschiedene Autoren und neuerdings Boldyreff<sup>1</sup> zeigen konnten, ständig durch Zurückfließen von Darmsaft verunreinigt ist, so daß dadurch ein Vorhandensein einer Lipase im Magensaft vorgetauscht werden kann. Andere Autoren so Laqueur<sup>2</sup> und Davidsohn<sup>3</sup> konnten aber zeigen, daß die Lipase des Magens als Proferment sezerniert wird, das durch den gewöhnlichen Aktivator der Lipase durch die Galle nicht aus der unwirksamen Vorstufe zum wirksamen Ferment gebracht werden kann (Takata<sup>4</sup>). Die Magenlipase benötigt eine äußerst feine Emulsion des Fettes wie sie in der Milch vorhanden ist. Aus diesem Grunde scheint die Magenlipase im Säuglingsalter eine gewisse Bedeutung zu haben, während im späteren Lebensalter ihre fettsplittende Wirkung im Magen unwichtig wird. Nach den vorliegenden Untersuchungen kann aber kein Zweifel bestehen, daß tatsächlich die Magenschleimhaut eine Lipase abgibt, die in den Vorbedingungen zu ihrer Wirkung von den Lipasen des Darmtrakts verschieden ist. Man kann sagen, daß normalerweise die Fettverdauung im Magen sicherlich sehr unbedeutend ist und die hauptsächlichste fettsplittende Wirkung erst durch die Fermente des Dünndarmes einsetzt. Hier sind die Bedingungen zur Fettsplittung außerordentlich günstig. Zunächst ist das alkalische Milieu des Dünndarmsaftes geeignet, aus bereits vorhandenen Fettsäuren Seifen zu machen und dadurch eine Emulgierung des Neutralfettes herbeizuführen. Die Emulgierung des Fettes im Darm wird dann besonders durch die Galle zuwege gebracht. Gallensäure Salze vermögen das Fett in einen feinsten Zustand der Emulgierung zu bringen und dadurch die Einwirkung von splittenden Fermenten zu erleichtern. Fettseifen und gallensäure Salze gehen an die Grenzfläche von Fett und Wasser, vergrößern dadurch die Oberfläche und setzen die Oberflächenspannung an den Grenzflächen herab. Je größer die Oberfläche, desto feiner die Emulsion. Fettseifen, die in kleinen Mengen wahrscheinlich schon im Magen durch die geringe Magenlipasewirkung entstehen und gallensäure Salze schaffen im Darm die Vorbedingungen für die Entstehung einer großen Oberfläche des Neutralfettes in Gestalt einer feinen Emulsion, so daß die Lipasen des Darmkanals ein Optimum ihrer Wirkung entfalten können. Im Darmkanal wird eine Lipase vom Pankreas sezerniert, die durch die Galle wirksam wird. Claude Bernard<sup>5</sup> wies als erster eine Fettsplittung durch Pankreassekret nach, während v. Furth und Schutz<sup>6</sup> zeigen konnten, daß das aktivierende Prinzip der Pankreaslipase die Gallensäuren darstellen (s. S. 481, 512).

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Wieland<sup>7</sup>, der nachweisen konnte, daß die Choleinsäure der Galle keine einheitliche Substanz ist, sondern aus zwei Komponenten besteht, nämlich aus einer von Desoxycholsäure und einer von Lithocholsäure. Diese beiden Säuren sind bei Gallezirkulationsstörungen immer leicht zu beobachten. Daß aber auch der Pankreas- und Darmsaft ohne wesentliche Beimengungen von Galle Fette zu splittieren vermag, kann man im Reagensglasversuch nachweisen, jedoch tritt die Splittung nicht so vollständig ein, als wenn Galle zugegen ist. Die Wirksamkeit der Pankreaslipase wurde durch die Arbeiten von Willstätter<sup>8</sup> neuerdings

Choleinsäure  
prinzip  
(Wieland)

is' g von Desoxy  
ch' ettverdauung  
is unde sind bei

untersucht Auch hier haben die von Willstätter\* eingeführten Methoden der Adsorption und Elution es uns ermöglicht, reines Ferment darzustellen Die Pankreaslipase ist klar und lost sich in Wasser Als Lipaseinheit (s. Oppenheims Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 1, S 811) für die Tributyrinspaltung ist diejenige Menge anzusehen, die unter bestimmten Bedingungen die Abnahme der Tropfenanzahl der Tributyrinlösung in 60 Min um 20 bewirkt, d h etwa die Hälfte der Differenz zwischen den Tropfenzahlen von reiner Tributyrinlösung und von Wasser Das Wirkungsoptimum der verschiedenen Lipasen ist verschieden Rona\* fand für das Pankreas pg 7—8, für Blutlipase ca 8 Jedoch ist dieses Optimum nach den Angaben von Willstätter\* wenig bedeutungsvoll, da die Wirkungsbreite des Ferments eine sehr große ist und der Einfluß der H<sup>+</sup> von aktivierenden und hemmenden Begleitstoffen überdeckt wird Gewisse Stoffe im Darmsaft (Calciumsalze, Proteine, Gallensalze) hemmen im sauren, fordern im alkalischen Gebiet Es können solche Optimum aufweisen Die Aktivierung im alkalischen Präparate ein ganz anderes Optimum aufweisen Die Gallensalze wirken nach den Angaben von Willstätter\* weder als Kof ferment noch als Emulgens, sondern durch Herbeiführung kolloidaler Niederschläge mit den Proteinen, an denen dann Ferment plus Substrat adsorbiert werden und als „komplexes Adsorbat“ aufeinander einwirken In ähnlicher Weise wie Gallensalze sollen auch Calciumsalze der Fettsäuren als Adsorbate wirken

Die Spaltung der Fettsäuren als Adsorbate Ester durch Lipase ist ein reversibler Prozeß, der unter geeigneten Umständen auch synthetisch rückwärts verlaufen kann Ist das Gleichgewicht so verschoben, daß die Konzentration der Spaltprodukte erhöht wird, so bewirkt die Lipase eine Synthese von Fett Kastle und Loewenhardt<sup>10</sup> beobachteten diesen Vorgang zuerst beim Äthylbutyrat Die Synthese eines echten Fettes (Triolein) und anderer Glycerinester wurde dann von Pottévin<sup>11</sup> und Bradley<sup>12</sup> durch Lipase erreicht Die synthetische Reaktion verläuft nur sehr unvollkommen Sie wird durch Wasser aber nicht ganzlich verhindert Inwieweit die synthetische Wirkung der Lipase für den Stoffwechsel eine Bedeutung hat, ist bisher noch nicht endgültig geklärt Je doch dürfte die Reversibilität der Spaltung und Synthese gerade für den Durchtritt von Fetten durch die Körperzellen von Bedeutung sein, da ungespaltene Fett aus den Zellen selbst in die Körperflüssigkeit, wenn überhaupt, nur in feiner Verteilung und in ganz geringer Menge austreten kann

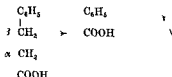
Die wichtigste Frage für die Aufnahme von Fett in die Körpersäfte ist die Fettresorption. Fragt man, ob die Fette vor ihrer Resorption im Darmkanal vollständig gespalten werden müssen, oder ob auch Neutralfette zur Resorption gelangen Es sind hier die gleichen unklaren Verhältnisse gegeben wie bei der Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung, wo auch nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob höhere Peptide und Polysaccharide neben vollständig aufgespaltenen Aminosäuren und Zuckern zur Resorption gelangen Auch bei der Fettresorption stehen sich zwei Ansichten gegenüber, wobei für jede experimentelle Beweis beibracht werden können Otto Frank<sup>13</sup> und E Pflüger<sup>14</sup> nehmen eine vollständige Zerlegung des Fettes im Darmkanal an, während Exner<sup>15</sup> glaubt, daß Fett auch in Form feinsten Tropfchen zur Resorption gebracht werden kann Die Vorstellung der Resorption von Fetttropfchen erscheint zunächst nicht wahrscheinlich da Fett ebenso wenig die Zellen der Darmwand ungespalten passieren dürfte, als Fett ohne Alteration der Zellstruktur frei werden kann Die ganze Auffassung der Fettresorption läuft auf die Frage hinaus, kann Fett in feinsten Emulsion tierische Membranen durchdringen Es ist festgestellt, daß bald nach Beginn der Fettverdauung in den Darmepithelen Neutralfett nach-

Synthetische  
Fähigkeit der  
Lipase



beruhen. Die in den Kreislauf gelangenden Fette werden nicht unter allen Umständen verbrannt. Der Abbau der Fette richtet sich nach der Menge der gleichzeitig resorbierten Eiweiß und Kohlenhydratmenge. Bei genügender Eiweiß und Kohlenhydratmenge wird das Nahrungsfett nach seiner Resorption zum größten Teil als Depotfett abgelagert. Es gelingt bei ungenügender Zufuhr anderer Brennstoffe, Fette als Heizmaterial zum Abbau zu bringen, so daß Neutralfette auch im intermediären Stoffwechsel zunächst in Glycerin und fettsaure Salze aufgespalten werden. Die langkettigen Fettsäuren werden im intermediären Stoffwechsel in einer nur den Fettsäuren eigentümlichen Weise weiter abgewandelt.

Unsere Kenntnisse über den Abbau der Fette beruhen hauptsächlich auf den Untersuchungen von L. Schwarz<sup>22</sup> und A. Loeb<sup>23</sup> beim Diabetes mellitus. Seit Magnus Levy<sup>21</sup> hat eine Reihe von phenylierten Fettsäuren im Stoffwechsel untersucht und gefunden, daß Phenylfettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen in der Seitenkette Phenylacetessigsäure liefern, während die Phenylfettsäuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen Benzoesäure entstehen lassen. Beim oxydativen Abbau brennt also nicht wie man aus Analogieschlüssen mit der Reaktion im Reagensglas erwarten würde, ein Kohlenstoffatom nach dem andern von unten her ab. Die Oxydation setzt nicht am Endkohlenstoffatom ein, sondern an dem  $\beta$ -Kohlenstoffatom, so daß die Seitenkette in der Weise verkürzt wird, daß eine um zwei oder ein Vielfaches von zwei Kohlenstoffatomen kürzere Kette entsteht. Ein Hund scheidet auf Gabe von Phenylpropionsäure Benzoesäure bzw. Hippursäure aus.



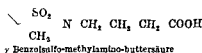
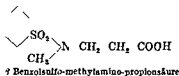
Auch die ungesättigte Zimtsäure ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ ) und Benzoylessigsäure ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ) führt in gleicher Weise wie Phenylpropionsäure zur Benzoesäure. Auch die fünfgliedrige Phenylvaleriansäure ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ) läßt Benzoesäure entstehen, während die viergliedrige Phenylbuttersäure zur Phenylacetessigsäure abgewandelt wird (Knoop<sup>24</sup>, Dakin<sup>25</sup>). Gleichsinnige Befunde konnten Embden und Marx<sup>26</sup> mit der Methode der Leberdurchblutung bei aliphatischen Fettsäuren erzielen, die sie auf ihre Fähigkeit der Acetessigsäurebildung prüften. Die Befunde von Embden<sup>25</sup> sind in folgender Tabelle zusammengestellt.



|  | Acetessigsäure |
|--|----------------|
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_1\text{COOH}$ (Buttersäure)    | +              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ (Valeriansäure)  | —              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ (Capronsäure)    | +              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ (Heptylsäure)    | —              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ (Octylsäure)     | +              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ (Nonylsäure)     | —              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (Decylsäure)     | +              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ (Undecylsäure)   | —              |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$ (Laurinsäure) | +              |

Die Bildung von Acetessigsäure kann in gleichem Sinne für den Beweis einer  $\beta$  Oxydation angeführt werden. Es können nur Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C Atomen in Acetessigsäure übergehen. Die Tatsache der  $\beta$  Oxydation von Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel kann heute nicht mehr bezweifelt werden, obwohl sie in ihrer ersten Formulierung von Knoop über raschend erschien, da Oxydationen im Reagensglas mit Salpetersäure oder

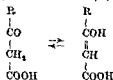
der fettsäuren Ammonsalze über das  $\beta$  C Atom geht. Inwieweit die  $\beta$  Oxydation der Fettsäuren der einzige Weg ist, auf welchem im intermediären Stoffwechsel die Fettsäuren abgebaut werden, läßt sich heute noch nicht eindeutig festlegen. Jedenfalls haben alle Versuche und auch die neuen Versuche der Thomasschen Schule (Thomas und Schotte<sup>28</sup>, Peters und Watanabe<sup>29</sup>, Peters<sup>30</sup>, Flaschentrager und Beck<sup>31</sup>, Flaschentrager und Halle<sup>32</sup>, Peters<sup>33</sup>) mit möglichst langen, in bestimmten C Gliedern mit einer Benzolsulfomethylamino gruppe festgelegten aliphatischen Fettsäuren kein anderes Resultat als das der  $\beta$  Oxydation ergeben. Der Abbau erfolgt auch bei diesen synthetischen Aminosäuren bis zur entsprechenden substituierten Propion bzw. Buttersäure



Neuere Untersuchungen zur  $\beta$  Oxydation stammen von Quick<sup>33a</sup> und wurden auch auf ungesättigte aromatische Fettsäuren ausgedehnt. Dieser Autor fand, daß bei Verfütterung am Hund Phenylvaleriansäure, Phenyl  $\alpha$ ,  $\beta$  pentensäure und Phenyl  $\beta$ ,  $\gamma$  pentensäure Benzoesäure liefern, welche mit Glucuronsäure und Glykohl im Verhältnis 2 : 1 gepaart im Harn ausgeschieden wird. Phenyl  $\beta$  oxypropionsäure wird nur zu 25% zu Benzoesäure oxydiert, während der größte Teil unverändert den Körper verläßt.

Trotzdem ist es nicht unwahrscheinlich, daß der Organismus noch auf andere Weise den Abbau der Fettsäuren vollziehen kann. Die von Leathes und Meyer Wedell<sup>34</sup> gemachte Beobachtung, daß in der Leber nach Verfütterung von Fett ein Fett mit ungesättigten Fettsäuren auftrat, konnte den Hinweis eines anderen Weges geben. Der gelaufene Weg des Abbaues dürfte aber über die von Knoop aufgeklärte  $\beta$  Oxydation laufen.

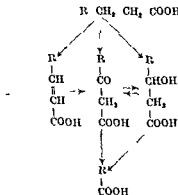
Friedmann<sup>35</sup> und Dakin<sup>36</sup> haben versucht, den feineren Mechanismus der  $\beta$  Oxydation aufzuklären. Wie bei dem Abbau der Aminosäuren diskutiert wurde, ob die Desaminierung sich als hydrolytischer oder oxydativer Vorgang abspielt, d. h. ob die einer Aminosäure entsprechende Alkohol- oder Ketonssäure entsteht, so ist auch beim Fettsäureabbau der Frage nachgegangen worden, ob sich bei der  $\beta$  Oxydation zunächst die Ketonssäure oder die Alkoholsäure bildet. Die Tatsache, daß Friedmann<sup>35</sup> sowohl als auch Dakin<sup>36</sup> fanden, daß die Phenyl  $\beta$  Oxypropionsäure im intermediären Stoffwechsel schwerer angreifbar ist als die Phenylpropionsäure, als auch die experimentellen Befunde von Friedmann<sup>35</sup> nach Verfütterung von Benzoyl- $\epsilon$ -sigssäure, die in gleicher Weise wie die Phenylpropionsäure in reichlichem Ausmaße Benzoesäure entstehen läßt, lassen die Auffassung als berechtigt erscheinen, daß bei der Oxydation der Fettsäuren zunächst die Ketonssäure entstehe. Die Bildung der Oxyssäure wurde einer asymmetrischen Reduktion gleichkommen, wobei die linksdrehende Modifikation der entstehenden Alkoholsäure schwerer für den Organismus angreifbar sein dürfte, als die rechtsdrehende. E. Friedmann und Maase<sup>37</sup> durchströmten Lebern mit Acetyl- $\epsilon$ -sigssäure und sahen durch asymmetrische Reduktion  $\beta$  Oxybuttersäure auftreten. Es ist also durchaus wahrscheinlich, daß das primäre Produkt der  $\beta$  Oxydation die Ketonssäure ist, die sich ihrerseits wieder in einem Gleichgewicht mit ihrer tautomeren Form als Enolsäure befindet (Analogie mit Phenylglyoxylsäure Mandelsäure) (O. Neubauer<sup>38</sup>) (s. S. 96)



Die Annahme, daß die Keto-säure aus einer primär durch Dehydrierung ent-

standenen ungesättigten Säure  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{CH} \\ || \\ \text{CH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$  durch Sauerstoffaufnahme entstandene ist

immerhin möglich, da verfütterte Zimtsäure ebenfalls als Benzoesäure ausgeschieden wird. Fassen wir die Möglichkeiten des Reaktionsmechanismus der erwiesenen  $\beta$  Oxydation in einem Schema zusammen,



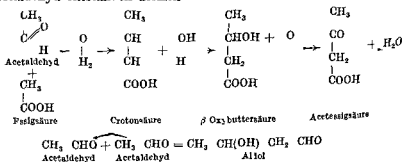
so sind wohl alle drei Arten des Reaktionsablaufes die durch die drei Pfeile angezeigt sind möglich jedoch dürfte nach den erläuterten experimentellen Befunden der Weg über die Ketosäure der im intermediären Stoffwechsel ge-  
 laufigere sein. In unseren Betrachtungen und im obigen Schema ist der Über-  
 gang einer  $\beta$  oxydierten Fettsäure unter Abspaltung einer zweigliedrigen Carbon-  
 säure (Essigsäure) auf Grund der zahlreichen experimentellen Arbeiten erläutert  
 worden. Für diesen Mechanismus scheint die Zahl der Kohlenstoffglieder nicht  
 gleichgültig zu sein. Während bei den Gliedern mit über 4 C Atomen ein Stehen  
 bleiben der  $\beta$  Oxydation auf einer Zwischenstufe und die Ausscheidung einer  
 langgliedrigen  $\beta$  Oxyssäure uns bisher unbekannt ist sehen wir im Hunger-  
 zustand und beim diabetischen Organismus reichlich eine viergliedrige  
 $\beta$  Oxyssäure die Acetessigsäure und die  $\beta$  Oxybuttersäure als Ausdruck eines  
 unvollständigen Abbaues der Fettsäuren in Erscheinung treten. Es ist bisher

1 Hungerzustand  
 1 Oxybuttersäure  
 der letzten vier

Glieder unmöglich sein soll. Wir haben bereits bei der Besprechung der Ent-  
 stehung der Ketonkörper beim Diabetes darauf hingewiesen daß die vollständige  
 Verbrennung dieses letzten Abbauproduktes der Fettsäurereihe an das Vor-  
 handensein von reichlich Leberglycogen geknüpft ist (s. S. 311). Man stellt sich  
 vor daß die leicht oxydablen Kohlenhydrate die vollständige Verbrennung erst

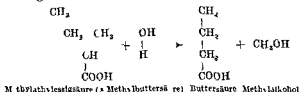
bei der Acetessigsäure und  $\beta$  Oxybuttersäure im Hungerzustand und im Diabetes  
 mellitus kann zu der Anschauung führen daß das Auftreten der Acetessigsäure  
 und  $\beta$  Oxybuttersäure nicht als Zeichen eines unvollständigen Abbaues der  
 Fettsäuren anzusehen wäre. Die Fettsäuren sollen in jedem Falle auch im Falle  
 des Hungers und des Diabetes mellitus bis zur zweigliedrigen Essigsäure ab-  
 gebaut werden können und erst sekundär aus der anfallenden Essigsäure zu  
 intermediären Stoff  
 als auch von  
 ure zugesetzt

können Acetaldehyd entstanden denken

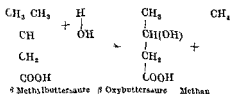


Trotzdem diese Überlegung der synthetischen Bildung der Acetessigsäure und  $\beta$  Oxybuttersäure im intermediären Stoffwechsel sehr viel Bestechendes hat so besitzen wir doch bis heute keinen einzigen experimentellen Beweis daß die Ausscheidung von Acetessigsäure und  $\beta$  Oxybuttersäure die Folge einer Synthese und wie Minkowski<sup>41</sup> und Spiro<sup>42</sup> zuerst annahmen einer mißglückten Zuckersynthese aus Essigsäure gleichzusetzen wäre (s S 312)

Fettsäuren mit verzweigter C Kette sind in ihrem Abbau von Baer und Blum<sup>43</sup> und auch Friedmann<sup>44</sup> studiert worden Es scheint daß die erste Stufe des Abbaues der Fettsäuren mit verzweigter C Kette in der Abspaltung der Zweigkette zu suchen ist wobei die Zweigkette in einen primären Alkohol und die Stammkette in die nächste niedrigere Fettsäure übergeführt wird z B Methylathyllessigsäure



geht unter Entmethylierung in Buttersäure über Bei  $\beta$  substituierten Säuren wie z B der  $\beta$  Methylbuttersäure kommt noch ein Ersatz der Methylgruppe durch eine OH Gruppe in Frage so daß aus der  $\beta$  Methylbuttersäure  $\beta$  Oxybuttersäure und Methan entstehen kann

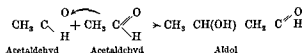


Von den mehrbasischen Fettsäuren wie der Malonsäure Bernsteinsäure und Glutarsäure weiß man daß sie vollständig abgebaut werden können daß aber ein Teil sich ohne abgebaut zu werden dem Körper durch die Galle und die Niere verlassen kann Über die Zwischenstufen beim Abbau der mehrbasischen Fettsäuren sind wir durch Experimente nur dürftig orientiert Es hat den Anschein als ob hier die Pegel der  $\beta$  Oxydation für den stufenweisen Abbau nicht in allen Fällen zutrifft Die erste Stufe wird im tierischen Organismus fast gar nicht vollendet, sondern der Teil wieder unverändert ausgeschieden (Po)

Von den aromatischen Fettsäuren sind nur diejenigen welche beim Alkaponuriker Homogentiansäure liefern unter Sprengung des Benzolringes Acetessigsäure bilden (s S 121)

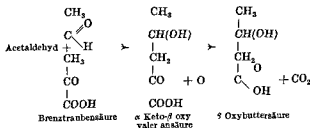
Nachdem wir die intermediären Abbauprodukte des Fettsäureabbaues erlautert haben können wir die anfangs angeschnittene Frage inwieweit aus den intermediären Abbauprodukten des Fettes andere Nahrungsstoffe Eiweiß und Kohlenhydrat entstehen können nahertreten Andererseits hat uns auch die Kenntnis der intermediären Stoffwechselprodukte des Fettsäureabbaues Einblicke gewinnen lassen aus welchen Zwischenstufen des Kohlenhydrat und Ei

weißabbaues eine Abzweigung nach der Fettsynthese möglich wäre. Die Kenntnisse des Stoffwechsels und geführt haben. Der Über und Tierreich statt Pflanzen samen enthalten Kohlenhydrate bei der Reifung der Samen entstehen aus Kohlenhydraten Fette. Das aus Kohlenhydrat entstehende Fett ist fest und enthält wenig Olsäure. Bei der Umwandlung von Kohlenhydrat in Fett können bezüglich der Zwischenstufen verschiedene Möglichkeiten statthaben. Die Entstehung des Glycerins aus Kohlenhydraten macht keine Schwierigkeiten. Jedoch erscheint es vollständig unbewiesen und reichlich unwahrscheinlich, daß aus drei Zuckermolekülen durch Aldolkondensation ein sechzehngliedriges Kohlenhydrat entsteht, das durch Reduktion in Stearinsäure übergeht. Mit größter Wahrscheinlichkeit erfolgt der Aufbau des Fettmoleküls nicht ohne vorhergehenden Abbau des Kohlenhydratmoleküls zu tieferen Spaltprodukten. Zweifellos ist es nicht das Zuckermolekül selbst, sondern seine Spaltprodukte Methylglyoxal, Brenztraubensäure sowie die zweigliedrigen Abbauprodukte Acetaldehyd und Essigsäure, welche die bindenden Glieder des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels darstellen. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß aus mehreren Molekülen Acetaldehyd durch Aldolkondensation ein langgliedriger Oxyaldehyd entsteht, der durch wechselseitige Oxydation und Reduktion in die entsprechende Fettsäure übergehen kann. So entsteht aus zwei Molekülen Acetaldehyd Aldol und aus diesem Buttersäure.



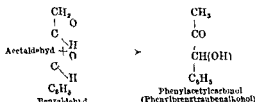
Diese Aldolsynthese führt zu einer immer um zwei Glieder höheren Fettsäure mit einer geraden Anzahl von C-Atomen, wie sie in der Natur tatsächlich vorkommen. Eine Analogie dieser Synthese ist, wie wir gesehen haben, auch im Abbau festzustellen, da im Abbau eine zweigliedrige C-Kette durch die  $\beta$ -Oxy-

kohol den gleichen Bau und die gleiche Anzahl von C-Atomen aufweisen. So enthält die Brustdrüse der Vogel z. B. Octadecylalkohol  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$  und Stearinsäure  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$ . Smedley<sup>49</sup> glaubt, daß eine Aldolkondensation nicht nur zwischen den einzelnen Molekülen des Acetaldehyds zustande kommen, sondern auch zwischen einem Molekül Aldehyd und einem Molekül Brenztraubensäure erfolgen könne. Die so entstehende  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -Oxysäure würde durch



Aboxydation der endständigen Carboxylgruppe in  $\beta$ -Oxybuttersäure übergehen. C. Neuberg<sup>50</sup> hat in neuerer Zeit ein Ferment aus Hefe dargestellt, das z. B.

Acetaldehyd in statu nascenti mit Benzaldehyd zu Phenylacetylcarbinol bzw. Phenylbrenztraubensäure zusammentreten läßt



Carboligase auch im tierischen Organismus das lange Kohlenstoffketten aufbauende Ferment ist. Die Wege, welche vom Kohlenhydratabbau zum Fett aufbau führen können, sind, wie wir sahen, verschieden und entsprechen durch aus der Gelaufigkeit dieser Reaktion für den tierischen Stoffwechsel.

Bei der Eiweißspaltung entstehen Aminosäuren, bei denen als erster Schritt (*8 S 95*) der intermediären Umwandlung die oxydative Desaminierung ist, wahrscheinlich gleichzeitig tritt die Abspaltung der Carboxylgruppe ein. Die durch Oxydation entstehende um ein C-Atom armere Fettsäure wird nach den

Fettbildung aus Eiweiß

Verwendung finden kann. Der geringste Weg der Fettbildung aus Eiweiß dürfte über den Umweg über die Kohlenhydrate geschehen. Wir haben bei der Besprechung der Zuckerbildung aus Eiweiß gesehen, daß nahezu die Hälfte des

säuren entstehen können

zeigten, daß bei reichlicher und ausschließlicher Fleischernahrung nicht aller Kohlenstoff des zersetzten Eiweißes in den Excreten wiederzufinden ist. Diese Autoren glauben, daß

ist beweisend sein kann. Trotzdem steht auf Grund der intermediären Stoffwechseluntersuchungen

die Möglichkeit der Umwandlung von Eiweiß in Fett fest. Die Leichenwachs-  
bildung welche zu einer Ablagerung von Fettsäuren und fettsäuren Salzen in  
den Weichteilen führt sowie die Entstehung des Milchfettes ist für den Umwand-  
lungsprozeß des Eiweißes in Fett herangezogen worden. Das Leichenwachs ent-  
steht aber nicht durch Umwandlung von Eiweiß in Fett sondern durch eine  
Zersetzung von bereits vorhandenem Fett durch Mikroorganismen. Für das Auf-  
treten von Fett in der Milch und in anderen drüsigen Organen kann nicht aus-  
schließlich das Eiweiß verantwortlich gemacht werden sondern die in diesen  
Sekreten befindlichen Fettmengen können ebenso gut aus dem Körperfett stammen.  
In früheren Zeiten ist auch die Verfettung von drüsigen Organen als Beweis für  
die Fettbildung aus Eiweiß herangezogen worden. Besonders die Leberverfettung  
nach verschiedenen Vergiftungen gab Veranlassung das reichlich abgelagerte  
Fett als Produkt der direkten Umwandlung von Eiweiß in Fett anzusehen.

- 1 eine fettige Infiltration (Aufnahme von Fett in die Zellen von außen)
- 2 eine fettige Dekomposition (Auflösung von Zellkomplexen unter Sichtbar-  
werden von Fett (Fettphänose)) und
- 3 eine fettige Transformation (Fettmetamorphose im engeren Sinne Um-  
bau von Eiweiß oder Kohlenhydrat zu Fett innerhalb der Zelle. Für die ersten  
beiden Vorgänge fettige Infiltration und fettige Dekomposition ist es ohne  
weiteres ersichtlich daß die Verfettung entweder aus zugewandertem Fett oder  
aus an Ort und Stelle bereits vorhandenem Fett sich vollzieht. Inwieweit der  
dritte Mechanismus die fettige Transformation d. h. die eigentliche Umbildung  
von Eiweiß und Kohlenhydraten zu Fett an Ort und Stelle möglich ist dürfte  
bisher vollständig unbewiesen sein. Wenngleich aus der morphologischen Be-  
trachtung die Fettbildung aus Eiweiß nicht wahrscheinlich ist und hi her als un-  
bewiesen gelten muß so kann doch auf Grund der Überlegungen des intermediären  
Eiweißabbaues und der Umwandlung des Eiweißes in das Zuckermolekül von einer  
Fettbildung aus Eiweiß sei es direkt sei es indirekt nicht gezwweifelt werden.

Zuckerbildung  
aus Fett

Über die Zuckerbildung aus Fett ist bereits im Kapitel des Kohlenhydrat-  
stoffwechsels (S. 372) ausführlich gesprochen worden. Es dürfte auch na-  
den neueren Arbeiten von Wertheimer<sup>57</sup> der in den Fettdéposits der Fettgewe-  
Glucogen nachgewiesen hat und durch die Überlegungen die Flaschenträger<sup>58</sup>  
zusammenstellt ein Beweis für die Zuckerbildung aus Fett nicht erbracht sein.  
Auch die Durchstromungsversuche mit glucogenfreien Fettlebern von Burn und  
Mark's<sup>59a</sup> sowie die Experimente von Chalkoff und Weber<sup>59b</sup> an pankreas-  
losen und mit Adrenalin injizierten Hunden scheinen den Beweis der Zucker-  
bildung aus Fett nicht eindeutig zu erbringen. Wenngleich auch hier noch ein-  
mal betont werden muß daß die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett wie  
wir bereits bei der ausführlichen Besprechung S. 283 ausgeführt haben durch  
aus gegeben ist.

Störungen der  
Fett erdausung

## Störungen des Fettstoffwechsels

Ein gesunder Mensch scheidet bei einer Fettzufuhr von 80–100 g ca 4–6 g  
dieses Fettes im Kot wieder aus. Findet man mehr als 20% des eingeführten  
Fettes im Kot wieder so muß dies als pathologisch bezeichnet werden. Das im  
Kot erscheinende Fett ist zum allergrößten Teil (ca 75%) gespalten d. h. im  
Kot sind im wesentlichen nur Seifen und Fettsäuren nachweisbar.  
Der Fettstuhl hat ein eigentümlich glänzendes Aussehen. Er ist wegen der  
vorhandenen flüchtigen Fettsäuren besonders übelriechend. Je nach Vorhanden-  
sein oder Fehlen des Gallenzufusses kann der Fettstuhl gefärbt oder lehmfarben

sein Mikroskopisch finden wir im Fettstuhl zahlreiche, feinste Nadeln von Kalkseifen und Fetttropfchen. Ist man sich über das Vorhandensein von Fett tropfchen im unklaren, so versetzt man das Präparat auf einen Objektträger mit einem Tropfen konzentrierter Essigsäure und erwärmt. Die buschelformigen, plumpen Krystallnadeln, die aus Kalkseifen bestehen, schmelzen dann zu Fetttropfchen.<sup>60</sup>

Die Fettspeicherung kann leiden 1. bei Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals auch ohne Mitbeteiligung der Galle und des Pankreas, bei allen geschwungenen Prozessen, die den Dünndarm betreffen, besonders bei den verschiedenen D.

um auf die klinischen Erscheinungen all dieser Erkrankungen, bei denen eine Störung der Fettresorption durch die oben angeführten Gründe statthaben kann,

Neutralfett und erubrigt die recht langwierigen Extraktionen der quantitativen T.

licher Faktor in der Galle zu suchen sein. Die Galle erhöht eben nicht nur die Fettspeicherung im Darm, indem sie die Pankreaslipase aktiviert, sondern sie gewahrleistet  
entstane  
von Ga  
ber<sup>62</sup>;

mangelnder Galle nicht genügend aufgenommen. Es ist irrtümlich, daß Fettspeicherung und Resorption im Darm parallel gehen.

Patienten bei denen die Fettverdauung gestört ist, magern ziemlich rasch ab. Dies wird nicht allein durch den Ausfall der Fette als Heizmaterial verursacht, sondern nicht minder durch die meistens gleichzeitig mit der Störung der Fettresorption auftretenden Durchfälle. Durchfälle und Störung der Fettresorption müssen nicht immer zusammen auftreten. Da aber gleichzeitig mit der Störung der Fettresorption eine abnorme Bakterienflora sich ansetzt, sind die Durchfälle fast immer die Folge einer gestörten Fettverdauung.

Versuchen konnte in der lat. Penzoldt<sup>63</sup> nachweisen, daß alle fetten Speisen besonders lange im Magen verweilen. Pawlow<sup>74</sup> erklärt diese Erscheinung da-



Lipämie

Normalerweise ist ständig Neutralfett im Blut vorhanden. Am besten sieht man dies im Dunkelfeldmikroskop. Die Hamoklonien benannten feinsten Fettkügelchen durften wohl die Fähigkeit haben die Capillaren zu durchwandern. Sie können auch wie korpuläre Elemente in die Zelle aufgenommen werden. Am stärksten ist die Anreicherung von Fett im Blute nach einer großen Fettmahlzeit. Hier können Werte erreicht werden die an pathologische Werte heranreichen. Normalwerte des Fettes im Blut (Petrolätherextrakt) sind  $0.2-0.8\%$ . Außer dem Neutralfett den fettsauren Salzen sind auch noch Sterine und Lipoide an der Lipämie beteiligt. Anhaufung von Fetten geht immer mit Anhaufung fettähnlicher Substanzen einher. Von pathologischen Zuständen die eine Lipämie verursachen können sei die Lipämie im Hunger die Lipämie beim Aderlaß die Lipämie bei Schwangerschaft die Lipämie bei Diabetes mellitus und bei Nephritis als Transportlipämie bezeichnet. Bei diesen Zuständen wird durch die Lipämie ein Ortswechsel von Depotfett in die Organe angezeigt. Eine Störung des intermediären Fettabbaues zeigen diese Lipämien nicht an. Außer diesen Zuständen kennen wir noch Lipämien die bei Lebererkrankungen besonders bei cholanischen Zuständen auftreten. Hier kann es zu beträchtlichen Fetthanhaufungen im Blute kommen ohne daß das Blut die für Lipämie charakteristische chylöse Verfärbung annimmt. Das Fett scheint hier nicht in Gestalt von Hamoklonen sondern wahrscheinlich durch die gleichzeitig vorhandenen Gallenbestandteile in kolloidaler Form im Blute zu kreisen.

Betrachtet man den Gesamthätherextrakt des Blutes so ist der Hauptteil Neutralfett ein kleinerer Teil Cholesterin und Lecithin. Man versuchte die verschiedenen Lipämien nach ihrem Gehalt an Neutralfett oder an ihrem Gehalt an Sterinen und Phosphatiden zu differenzieren mußte aber immer sehen daß keine der vorstehend genannten Krankheiten die mit einer Lipämie einhergeht eine für die Krankheit charakteristische Verteilung der Fette und Lipoide zeigt. Man glaubte in der Anreicherung von Cholesterin und Cholesterinestern eine besondere Eigenschaft der Lipämie bei Nephrosen zu sehen mußte aber erkennen daß diese bei Diabetischen in gleicher Weise vorkommt.

Die Lipämie als klinisches Symptom ist nicht als Zeichen der Störung des intermediären Fettstoffwechsels zu werten. Sie ist meistens durch sekundäre Veränderungen erkrankter Organe hervorgerufen und als Transportlipämie aufzufassen. A. Magnus Levy und L. F. Meyer<sup>26</sup> glauben zwar noch ein zweites Moment für die Entstehung der Lipämie verantwortlich zu machen indem sie annehmen daß entweder die Capillaren das Fett nicht rasch genug aus dem Kreislauf herauslassen oder gleichzeitig eine Verzögerung des Aufbaues des Fettes eintrete.

Normalerweise enthält der menschliche Harn nur Spuren von Fett. Zikl<sup>27</sup> 2 mg im Liter (Hämbinette<sup>27</sup>). Wahrscheinlich kommen diese geringen Mengen von abgestoßenen Zellen aus den ableitenden Harnwegen. Jedoch zeigen die Versuche von Schondorff<sup>28</sup> daß bei übermäßigem Fettgenuß entsprechend einer alimentären Lipämie Fett in den Harn übertreten kann. Auch bei den verschiedenen Formen von pathologischen Lipämien kann der Fettgehalt des Urins erhöht sein es kommt aber bei einer ziemlich starken Lipämie niemals zu einer ausgesprochenen Lipurie. Eine sichtbare Lipurie sieht man nur dann in Erscheinung treten wenn Chylusgefäße mit den ausführenden Harnwegen durch irgendwelche krankhaften Prozesse kommunizieren. Auf welche Weise diese Kommunikation der Chylusgefäße mit den ausführenden Harnwegen zustande kommt ist ungeklärt. Man spricht dann nicht von einer Lipurie sondern von einer Chylurie. Die Chylurie ist beobachtet bei Tropenkrankheiten bei Infektionen mit *Filaria sanguinis* bei Distomum haematobium. Auch bei nicht

Chylur e  
L. purk

infektiösen Krankheiten kann durch pathologische Prozesse eine Kommunikation von Chylusgefäßen mit den ableitenden Harnwegen statthaben. So wurde bei Pankreastumoren und bei Eiterungen im Abdomen wiederholt Chylurie beobachtet. Eine merkwürdige Erscheinung tritt hierbei sehr oft zutage, daß bei Lagewechsel des Patienten die Chylurie verschwindet, indem die Kommunikation durch die veränderte Körperlage verschlossen wird. Das in den Harn ausgeschiedene Chylusmaterial besteht aus Fettsäuren, Glycerin, Cholesterin, Eiweiß, Zucker und Salzen.

Lipoiden. Derartige Urostealithe sind von Horbaczewski<sup>71</sup> beschrieben und analysiert worden. Bemerkt sei noch, daß Chylurien von Simulanten dargestellt werden kann. Der Nach

intermediären Stoffwechsels verursacht. In dem Abschnitt über Gesamtstoffwechsel sind die einzelnen Formen der abnormen Fettanhaftung zusammengestellt (s. S. 38). In diesem Kapitel wurde betont, daß für die Fettablagerung eine Reihe von Ursachen in Betracht kommen. Die Ursache der Fettablagerung ist Über den Mechanismus der Fettablagerung von Fett in den peripheren Hautdepots wissen wir noch sehr wenig.

Gesamtheit des endokrinen Systems und ein normaler peripherer Nerv zu gehören. Störungen des Fettstoffwechsels sind daher

verwertung beherrscht.

In neuester Zeit hat man gesehen (Falta) daß Fettansatz durch Insulinkuren mit gleichzeitiger Kohlenhydratgabe erzwungen werden kann. Der Mechanismus des Fettansatzes nach Insulin dürfte in einer optimalen Glucogenbildung in der Leber zu suchen sein, wodurch erst die Voraussetzung zum Abtransport

essentiellen auf Wasserretention beruhe und daß der Fettansatz nach Insulin überhaupt noch unbewiesen sei. Sicherlich ist die Gewichtszunahme in den ersten Tagen bei einer Insulinmastkur auf Wasserretention zurückzuführen. Es ist aber

## Literaturverzeichnis.

## Zusammenfassende Darstellungen

Abderhalden E *Lehrb.*  
u R *Fat Tr*  
Pathol.

Post H *Intermediäre  
und pathologische Physiologie 6  
Fette im Tierkörper* *Erg Physic*  
*The Fats* London 1926 — Mag  
wechsel In Oppenheimer Hs  
Porges, O *(Therm.)*  
Fettbildung  
hauser, S J  
1927, Nr 40  
Philadelphia

1924 —  
1398 —  
*Erg Physiol*

8, S 422 1925 —  
— Rosenfeld, G  
10 (1903) — Thann  
— Dtsch med Wochr  
III, S 445, 5 Aug

## Einzelarbeiten

(1) Boldyreff W *Pflügers Arch* 121, 13 (1917) — (2) Laqueur, E *Hofm Beitr*  
8, 215 (1906) — (3) Davidsohn H *Biochem Z* 49, 249 (1913)  
*J of exper Med* 2, 203 (1921) — (4) —  
du suc pancréatique Paris 1856  
(1906) — (7) Wieland H

1  
F  
h  
A  
(  
36  
(1  
E  
5  
5  
(H  
12

(21) Magnus Levy, A *Arch f exper Path* 42 149 (1899) — Noorden, V *Handbuch  
klin Med* 76, 233 (1903) — (23) Loeb, A *Zbl ges Physiol u Path d Stoffwechs* 3  
198 (1902), *Biochem Z* 46, 118 (1912) — (24) Knoop, F *Hofm Beitr* 6 150 (1904) —  
(25) Dakin, H D *J of biol Chem* 6, 221 (1909) — (26) Embden, G, u Marx *Hofm  
Beitr* 11, 318 (1908) — (27) Dakin H D *J of biol Chem* 4, 77, 227, 419 (1903) *Amer  
chem J* 44, 41 (1910) — (28) Thomas K  
(29) Peters, F, u K Watanabe E  
159, 270 (1926) — (31) Flaschentra,  
(32) Flaschenträger B, u F Hal,  
Ebenda 159, 309 (1926) — (34) L.

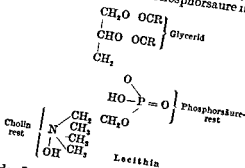


## VII. Lipidstoffwechsel.

Overton<sup>1</sup> bezeichnet eine Gruppe von Substanzen als „Lipoide“, denen die Eigenschaft in fetten Ölen leichter löslich zu sein als in Wasser, zukommt. Bang<sup>2</sup> geht in seiner Definition der Lipoidstoffe weiter als Overton, indem er alle Stoffe der Zelle, welche in organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol löslich sind, zu der Gruppe der Lipoide hinzurechnet. Das grundlegend Wichtige war die Erkenntnis, daß in der Zelle Stoffe existieren, die in ihrem physikalischen Verhalten durchaus verschieden sind von den Kohlenhydraten und Eiweißkörpern, die in ihren physikalischen Eigenschaften zwar den Fetten gleichen sich aber in ihrer biologischen, d. h. funktionellen Wertigkeit von den Fetten prinzipiell unterscheiden. Ich möchte die Definition des Begriffes „Lipoid“ allgemeiner fassen und diejenigen Substanzen den Lipoiden zuzählen, welche Glyceride ein- und mehrwertiger Alkohole sind, die mit langgliedrigen Fettsäuren Ester bilden.

Wir unterscheiden vier Gruppen von Lipoiden:  
 die Phosphatide  
 die Sulfatide  
 die Cerebroside  
 die Sterine

Die Phosphatide zerfallen in mehrere Gruppen, von denen die Monoamino phosphatide und die Diaminophosphatide gut charakterisiert sind. Der Typus des Monoamino phosphatides ist das Lecithin. Im Lecithinmolekül ist die 3basische Phosphorsäure mit einer Hydroxylgruppe mit dem Glyceridrest der zwei Fettsäureradikale enthält, mit der zweiten Hydroxylgruppe mit dem Cholin verestert. Die dritte Hydroxylgruppe der Phosphorsäure im Lecithin ist unbesetzt.



Die Fettsäuren des Lecithins können verschieden sein. Von gesättigten Fettsäuren werden Stearin und Palmitinsäure von ungesättigten Fettsäuren Ölsäure, Linolsäure und Arachidonsäure gefunden. Es scheint, daß in jedem Molekül





den die Zellverbände verbindenden Grenzflächen. Mag man mehr der Annahme zuneigen, daß die Lipide membranartig die Zellen gegeneinander abgrenzen, oder daß sie als ständig veränderliches Fluidum die Zellen umgeben, sicherlich findet sich das aus Lipoidstoffen bestehende Substrat nicht allein nur an der Zelloberfläche, es durchtränkt vielmehr die Zelle und befähigt reaktionsträge Massen Oberflächenveränderungen einzugehen. Für die Konstanz der Reaktion an den Oberflächen scheinen durch ihre chemische Konstitution besonders die Phosphatide geschaffen zu sein, da wir in den Phosphatiden, wie in allen organischen Phosphorsäureestern, Puffersubstanzen vor uns haben. Von größtem Interesse wäre die biologische Funktion der Lipide in der Nervensubstanz zu kennen. Bisher fehlt über den Chemismus der Nervensubstanz in seiner funktionellen Auswertung jede Kenntnis. Der sog. „Stoffwechsel der Nervensubstanz“ ist nach unserem heutigen Wissen ein Wort, das lediglich unsere Unkenntnis umschreibt.

Zunächst gingen die Untersuchungen über die Rolle der Phosphatide im Tierkörper von der Frage aus, ob der Organismus die lecithinartigen Substanzen selbst aufbauen kann oder ob er auf die Zufuhr von außen angewiesen ist.

Die Versuche von Stepp<sup>14</sup> im Hofmeisterschen Laboratorium gingen von der Fragestellung aus, ob der tierische Organismus auf die Zufuhr von Lipoiden, insbesondere von Phosphatiden angewiesen sei. Stepp extrahierte das Futter mit Alkohol und Äther und fand, daß eine derartig vorbehandelte Nahrung die Tiere nicht am Leben zu erhalten vermag. Der daraus gezogene Schluß, daß der tierische Organismus auf die Zufuhr von Phosphatiden angewiesen sei, eine Auffassung, die auch Rohl<sup>15</sup> mit gleichen Versuchsergebnissen vertrat, hat sich nicht als richtig erwiesen. Hopkins<sup>16</sup>, Osborne und Mendel<sup>17</sup> und andere konnten zeigen, daß Futter, welches mit Alkohol Äther extrahiert

Kann der  
tierische  
Organismus  
Phosphatide  
synthetisieren?

führten zur Auswertung der Steppschen Versuche und zur Entdeckung des alkohol-ätherlöslichen Vitamins A. Über die chemische Natur der Vitamine, insbesondere ob sie chemisch den Phosphatiden nahestehen, sind wir bisher noch nicht orientiert. Jedenfalls sind die Versuche von Stepp<sup>14</sup> nicht in dem Sinne zu deuten, daß der Körper Lipide nicht selbst aufbauen kann. Es scheinen

renten, physikalischen Eigenschaften zu erzeugen und hierdurch Bewegungserscheinungen hervorzurufen. Die Fähigkeit des Organismus, Phosphatide selbst zu bilden ist durch verschiedene Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Tichomiroff<sup>18</sup> konnte in seinen berühmten Versuchen am Ei des Seidenspinners



Abbau der  
Phosphatide im  
Darmkanal  
und ihre  
Resorption

Der Abbau der mit der Nahrung zugeführten Phosphatide dürfte durch die gleichen Fermente vollzogen werden wie bei den Fetten. Eine prinzipielle Unterscheidung des Fett- und Phosphatidabbaues liegt in dem im Phosphatidmolekül anwesenden Cholin- oder Colaminrest. Es scheint nach neueren Untersuchungen (R. Magnus<sup>20</sup>, Le Heux<sup>21</sup>) Cholin im Darm eine funktionelle in der Darmwand so große eigentümliche, erregende Wirkung auf das sympathische Nervensystem (Auerbachscher Plexus) eintreten muß. Le Heux<sup>21</sup> bezeichnet das Cholin als das physiologische Hormon des Darmes. Er führt die unterschiedliche Reaktion des Atropins auf die Darmmuskulatur auf deren wechselnden Gehalt an Cholin zurück. Da man im Chylus ungespaltenes Lecithin findet, ist auch die Ansicht vertreten worden, daß es im Darm gar nicht zur Cholinabspaltung kommt. Da es sich aber um ein Lecithin handelt, welches mit einem Cholinrest verbunden ist, und von Neutralfett im Chylus eine Inwieweit auch im intermediären

s dem Lecithin eine funktionelle bei denen Acetylprodukte des Cholins eine Einwirkung auf die nervösen Endapparate des Herzens zeigen<sup>22</sup>, eine derartige Annahme nicht un- wahrscheinlich erscheinen. Über die Spaltprodukte des Sphingosins und der Cerebroside, in Sonderheit über die Wirksamkeit der in den Cerebrosiden enthaltenen Base Sphingosin sind wir noch wenig unterrichtet. Versuche, die auf meine Anregung en zeigten keine cholinartige eitere Ver- suche nötig sein, vensystem und in allen Zellen verbreiteten Aminen klarzustellen.

Die ersten Anfänge einer systematischen Untersuchung des Vorkommens der Phosphatide im intermediären Stoffwechsel wurden von Beumer und Burger<sup>23</sup> unternommen. Besonders erwähnenswert sind die Versuche dieser Autoren, welche eine Aufteilung des Phosphatidgehaltes der Stromata der roten Blutkörperchen anstrebten. Die analytische Methodik ist aber heute noch so unzulänglich, daß das experimentelle Angehen der Frage nach dem Verhalten der Phosphatide im intermediären Stoffwechsel noch nicht möglich ist.

Morbus Gaucher  
und Lipid-  
stoffwechsel

In neuester Zeit hat man nachgewiesen, daß bei einer eigenartigen Milz-  
an

in der Milz, sondern auch in der Leber, in den Lymphknoten und im Knochen-  
mark. In anderen Organen ist trotz wiederholten Versuchs sie nachzuweisen  
der Nachweis nicht geglückt.  
Retikuloendothelien eine  
(Eppinger<sup>24</sup>), läßt sich in  
Schicksal dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel noch nicht erörtern.  
Lieb<sup>25</sup> und Epstein<sup>27</sup> zeigten, daß die Gauchersubstanz im wesentlichen  
aus Cerasin (Formel s. S. 488) besteht, während neuerdings Beumer<sup>26</sup> mitteilt,  
daß es sich um ein Gemisch von Cerebrosiden handelt. Diese Cerebroside haben  
alle die Struktur eines Sphingosinesters und unterscheiden sich nur durch die  
esterbildende Fettsäure.

Klinik des  
Morbus  
Gaucher

Die Erkrankung<sup>29</sup> befallt häufig mehrere Geschwister einer Familie. Sie  
des Todes erfolgt,  
"Hitzumor,  
ber stets

hinter der Milzvergrößerung zurückbleibt. Der Verlauf ist äußerst chronisch. Die höchste bisher beobachtete Lebensgrenze ist 56 Jahre. Durch die Vergrößerung von Milz und Leber, wie auch durch eine bestehende Perisplenitis können

Die Haut zeigt eine gelbbraune bis ockerbraune oder auch eine Bronzefarbe, bei gleichzeitig bestehender Anämie ist sie wachsern bis bleifarben, besonders an den belichteten Stellen. Abb. S. 548. An der Bindehaut kann ähnlich wie bei der Ochronose eine keilförmige braungelbe Verdickung auftreten. Die äußeren Lymphknoten sind meist nicht oder nur gering vergrößert. Im Blute besteht meist eine Leukopemie und eine leichte hypochromatische Anämie. Auch Megaloblasten und eine mäßige Myelocytose sind beschrieben worden. Die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit bleibt erhalten. In manchen Fällen verläuft der Morbus Gaucher unter dem Bilde einer Skeleterkrankung mit Knochen- und Muskelschmerzen. Bei langem Bestehen der Krankheit soll Neigung zur hamorrhagischen Diathese eintreten. Der Tod erfolgt meist nach einer Splenektomie oder an interkurrierenden Erkrankungen. Differentialdiagnostisch kommt die Abgrenzung gegenüber anderen Splenomegalien in Betracht (Anämia splenica, Morbus Banti, familiärer, splenomegalischer Ikterus, Hanotsche Cirrhose). Pathognomonische Symptome der Krankheit gibt es nicht. Die Diagnose kann intra vitam nur durch histologische Untersuchung von Knochenmark oder Milzpunktat gestellt werden.

## Literaturverzeichnis.

### Zusammenfassende Darstellungen

- Bang I. Chemie und Biochemie der Lipide. Wiesbaden 1911. — Leupold, F. Der Cholesterinstoffwechsel. S. 1095. 1928. — Maclean, J. H. Cholesterin und Sulfatide. Cerebroside. 1925. — Thud. und der Tiere.

### Finzelarbeiten

463 (1913) — (14) Stann W Biochem Z 93 159 (1900) Z Biol 57 12 (1911) 79  
 366 (1912), 62  
 (15) Rohl W  
 31, 335 (1906)

u Burger Z exper Path 13 343 (1913) Arch f exper Path 71 311 (1913) —  
 (24) Gaucher These de Paris 1882 — (25) Eppinger, H Die hepatilenalen Er-  
 krankungen Berlin 1920 — (26) Lieb H H S Z 140, 305 — (27) Epstein W  
 Biochem Z 145, 398 (1924) — (28) Beumer, H Klin Wochr 1925 Nr 16 758 —  
 (29) Pick, L Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen Erg inn Med  
 29, 519 (1926) Hier ausführliche Literatur

## VIII. Cholesterinstoffwechsel.

Während die bisher besprochenen Gruppen fast durchweg Verbindungen von Estern offener Kohlenstoffketten sind, haben wir in den Sterinen eine Körperklasse vor uns die eine ringförmige Struktur hat und auf den ersten Blick gar nicht wesensverwandt mit den anderen bisher abgehandelten Lipoiden zu sein scheint.

Der typische Vertreter der Klasse der Sterine ist das bereits im 18. Jahrhundert von Conradi<sup>1</sup> in den Gallensteinen gefundene Cholesterin, dessen Vorkommen in allen tierischen Zellen und Flüssigkeiten seither nachgewiesen wurde.

Das Cholesterin und seine Ester sind in Wasser unlöslich, in Fetten, in

in dem jüngsten physiologischen "Kraut" sind von Iod zu Kalz. verschieden. Bei den höheren Tieren kommt nur ein Sterin vor, das Cholesterin von der Bruttoformel  $C_{27}H_{46}O$ . Im Wollfett der Schafe ist ein Isomeres des Cholesterins gefunden worden (Isocholesterin). Die Sterine der niederen Tiere und Pflanzen, welche die Gruppenbezeichnung „Phytosterine“ haben, unterscheiden sich von dem Cholesterin nicht in ihrer elementaren Zusammensetzung, sondern in ihren physikalischen Konstanten d. h. sie sind wahrscheinlich stereoisomer mit dem tierischen Cholesterin.

Als Windaus<sup>2</sup> im Jahre 1903 mit seiner Habilitationsschrift seine Untersuchung über das Cholesterin begann, wußte man über die Konstitution dieses Körpers, daß das Sauerstoffatom einer Hydroxylgruppe angehört, die bei Behandlung mit Säuren bzw. Säurechloriden Ester liefert (Berthelot<sup>3</sup>). Ester des Cholesterins mit hohen Fettsäuren waren nicht nur synthetisch gewonnen, sondern auch im tierischen Organismus von Hurthle<sup>4</sup> bereits festgestellt. Durch Oxydationsversuche hatten Mauthner und Suida<sup>5</sup> gefunden, daß das Hydroxyl im Cholesterin einer sekundären Alkoholgruppe angehört. Ferner wußte man, daß Cholesterin zwei Atome Brom oder Wasserstoff addiert. Dies Verhalten rechtfertigte die Annahme einer doppelten Bindung im Molekül.

Man wußte aber nicht, wo die doppelte Bindung im Molekül sitzt und wo die sekundäre Alkoholgruppe verankert ist. Über das molekulare Gefüge war man noch ganz im unklaren. Lediglich aus der Überlegung, daß die Bruttoformel  $C_{27}H_{46}O$

halt als  
schon vo  
Ringe, di  
Hier  
heit der

Diels und Alderhalten<sup>6</sup> hatten gefunden, daß bei der Oxydation des Cho

Der molekulare  
Aufbau des  
Cholesterins



Das Cholestenon (VI) ein Keton des Cholesterins das an Stelle der Hydroxylgruppe an zwei ineinandergreifenden Ringen anzunehmen

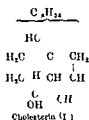
In gleichem Sinne sprechen die Eigenschaften des von Windaus dargestellten Cholesterin Diketons dem Cholestandion (VIII) als eines 1,4 Diketons



Nachdem die Stellung der Hydroxylgruppe und der Doppelbindung zu einander durch diese experimentellen Befunde gefestigt war mußte nun die Gliedzahl der Ringe an denen die Hydroxylgruppe und die doppelte Bindung festgestellt war erforscht werden. Nach Blanc<sup>8</sup> gehen 1,4 und 1,5 Dicarbonsäuren beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid bis ca. 240° in Säureanhydride 1,6 und 1,7 Dicarbonsäuren in Ringketone über. Behandelt man die aus Cholesterin gewonnenen Dicarbonsäuren auf diese Weise so muß das Entstehen eines Ringketons auf eine 1,6 Dicarbonsäure also auf einen ursprünglichen 6 Ring das Entstehen eines Säureanhydrides auf eine 1,5 Dicarbonsäure also auf einen ursprünglichen 5-Ring schließen lassen. Bei den aus Cholesterin

Säureanhydrid  
Konstitution der  
Hydroxyls zur

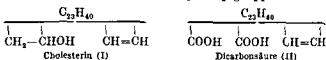
Daraus ergibt sich für die  
oben die 4,3 Stellung des  
hydrierter Indenring



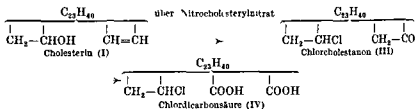
Über den nunmehr verbleibenden Kohlenwasserstoff von  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$  gab ein Befund der bereits schon vor Windaus erhoben wurde einen Hinweis

gleiches im Cholesterinmolekül präformierten Gruppe entstammen. Durch

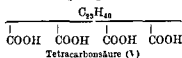
lesterins mit unterbromigsaurem Alkali eine Dicarbonsäure (II) mit gleicher Zahl von Kohlenstoff, aber nunmehr ohne Hydroxylgruppe entsteht



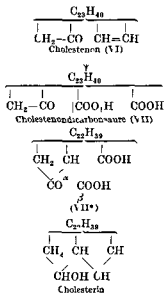
Dieses Ergebnis berechnete zur Annahme, daß die sekundäre alkoholische Hydroxylgruppe einem Ring angehört, der durch Oxydation zu einer Dicarbonsäure aufgespalten wurde (sekundäre Alkoholgruppen in geraden Kohlenstoffketten geben bei Oxydation Ketone und zwei Carbonsäuren mit verschiedener Zahl von Kohlenstoffatomen). W<sub>1</sub> im Cholesterin, nachdem er vorher geschützt hatte, zu einer zweiten

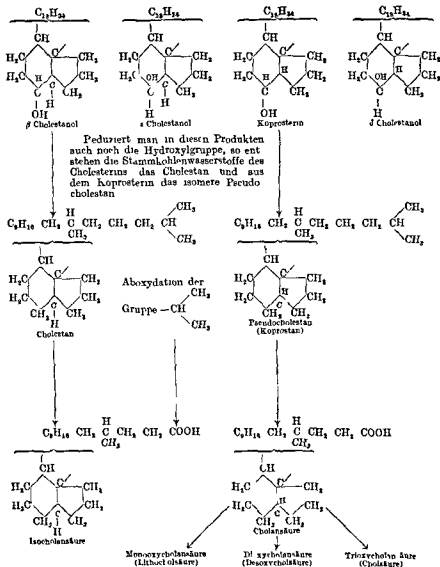


Die Dicarbonsäure ließ sich weiterhin zu einer Tetracarbonsäure (V) mit gleich viel Kohlenstoffatomen wie im ursprünglichen Cholesterin oxydieren



Durch die Darstellung gruppen und Doppelbindungen bleibt nun die Frage, wie beiden Ringen zueinander liegen





schon relativ frühzeitig Methoden kannte, die die Bestimmung des Cholesterins in den Körperflüssigkeiten ermöglichte. Die colorimetrischen Methoden lassen nur eine Bestimmung des Gesamtcholesterins (freies + Estercholesterin) zu. Mit der weitaus besten Methode, der Windausschen Digitoninfallung<sup>12</sup>, bestimmt man nur das freie Cholesterin. Um das Gesamtcholesterin zu bestimmen, muß man zuerst versapfen und dann die Digitoninfallung durchführen. Da sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Zellen Cholesterin und Cholesterinester enthalten sind, wird mit der Nahrung ständig Cholesterin zugeführt.





von Fett. Ich<sup>17</sup> konnte zeigen, daß in Substanz zugeführtes Cholesterin und auch Cholesterinester beim Menschen kaum resorbiert werden und eine Resorption erst nach Lösung der Sterine in Fett (Triolein) eintrat. Hoppe Seyler<sup>24</sup> hat die Resorption des Cholesterins vom Fettgehalt der Nahrung abhängig gemacht und in treffender Weise mit dem Satz: Die Fette bahnen dem Cholesterin den Weg, die Resorptionsverhältnisse charakterisiert.

In gleicher Weise wie Fett muß auch Galle im Darm anwesend sein, um die für die Resorption günstigsten Emulsionsverhältnisse zu erzeugen. Inwieweit die Desoxycholsäure (Wieland und Sorge<sup>25</sup>) und ihre Alkalisalze durch Komplexbildung die Resorption von Sterinen erleichtern oder ob die Galle als Ganzes durch ihre emulgierende Eigenschaft die Resorption ermöglicht, kann nicht auseinandergehalten werden. Jedenfalls ist genügender Gallenzufluß Vorbedingung einer guten Sterinresorption.

Mit der Nahrung wird nicht nur tierisches Cholesterin, sondern auch pflanzliches Phytosterin aufgenommen. Das Phytosterin ist ein Isomeres des Cholesterins. Da in den Geweben und in den Säften bisher nur Cholesterin gefunden wurde, muß man annehmen, daß die Umlagerung des isomeren Phytosterins in das Cholesterin entweder schon im Darm oder erst im intermediären Stoffwechsel erfolgt. Nach den ausführlichen Arbeiten von Schönheimer<sup>26a</sup> scheint das Phytosterin überhaupt nicht in den Kreislauf zu gelangen, sondern unverändert im Kot wieder ausgeschieden zu werden. In den tieferen Darmabschnitten wird durch Bakterienwirkung Koprosterin setzt, nicht, sondern auch eine sterische Um-

lagerung durch Bakterienwirkung im Darm ist in seinem Mechanismus noch nicht erfaßt. Inwieweit das Nahrungscholesterin zuerst in das dem Koprosterin isomere Allocholesterin im Darm verwandelt wird, bedarf noch weiterer Untersuchung. Von großer Wichtigkeit wäre es zu wissen, ob das durch die Darmbakterien entstehende Koprosterin vollständig im Kot ausgeschieden wird oder

Bildung von Gallensäuren zur Folge haben. Dieser Befund ist deshalb von besonderem Interesse, da sich die Gallensäuren in ihrer sterischen Konfiguration mit dem Allo- und Koprosterin nach den Untersuchungen von Windaus als identisch erwiesen haben. Es wäre demnach möglich, daß zur Resorption gelangtes Koprosterin für die Gallensäurebildung in Frage käme.

Das resorbierte Cholesterin gelangt über die Chylusgefäße durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Wie bereits erwähnt, ist in den Körpersäften der Gehalt an Cholesterinestern 2—3mal größer als an freiem Cholesterin. Die zahlenmäßigen Angaben über den Cholesteringehalt schwanken nicht nur je nach der Bestimmungsmethode, sondern sind auch dadurch noch verwirrend, daß die Zahlen sich einmal auf das Gesamtblut, das andere Mal auf das Serum beziehen. Durch die Untersuchungen von Wacker und Hueck<sup>27</sup> wissen wir, daß in den roten Blutkörperchen fast nur freies Cholesterin vorhanden ist, während im Serum das Estercholesterin das freie Cholesterin um das Doppelte überwiegt. Man wird zweckmäßig bei Bestimmungen von Cholesterin und Cholesterinestern

Cholesterin und  
Cholesterin-  
ester im Blute

# Der Cholesteringehalt der Nahrung sei an einigen Beispielen wiedergegeben

| Cholesterin<br>gehalt der<br>Nahrungsmittel (nach W Hueck)                  | Cholesterinstoffwechsel |
|---|-------------------------|
| Frauenmilch (Beumer <sup>14</sup> , Wacker und Beck <sup>15</sup> )         | 0,014 %                 |
| Kuhvollmilch (Beumer <sup>14</sup> , Wacker und Beck <sup>15</sup> )        | 0,013 %                 |
| Kuhmagermilch (Wacker und Beck <sup>15</sup> )                              | 0,023 %                 |
| Vollmilchpulver (Niemes und Wacker <sup>16</sup> )                          | 0,098 %                 |
| Trockenmilch (Thannhauser <sup>17</sup> )                                   | 0,048 %                 |
| Magermilch (Niemes und Wacker <sup>16</sup> )                               | 0,007 %                 |
| Ei (Thannhauser <sup>17</sup> , Beumer <sup>14</sup> )                      | 0,240 %                 |
| Eigelb (Beumer <sup>14</sup> )  | 1,342 %                 |
| Butter (Beumer <sup>14</sup> )  | 0,185 %                 |
| Lebertran (Wacker und Hueck <sup>18</sup> , Wacker und Beck <sup>15</sup> ) | 0,488 %                 |
| Amerikanisches Schweinefett (Wacker und Beck <sup>15</sup> )                | 0,108 %                 |
| Muskelfleisch vom Rind (Hotta <sup>19</sup> )                               | 0,046—0,048 %           |
| " vom Kalb (Hotta <sup>19</sup> )   | 0,084—0,088 %           |
| " vom Huhn (Lewaczek <sup>20</sup> )  | 0,059—0,108 %           |
| Roggenmehl (Beumer <sup>14</sup> )  | 0,061 %                 |
| Feines Weizenmehl (Beumer <sup>14</sup> )                                   | 0,026 %                 |
| „Mehl“ (Thannhauser <sup>17</sup> )   | 0,008 %                 |
| Haferflocken (Beumer <sup>14</sup> )  | 0,025 %                 |
| Reis (Thannhauser <sup>17</sup> )   | 0,026 %                 |
| Apfelmus (Thannhauser <sup>17</sup> )                                       | 0,0008 %                |

Der Cholesteringehalt der täglichen Nahrung beträgt nach den Untersuchungen von Wacker und Beck<sup>21</sup>, Thannhauser<sup>17</sup> und Beumer<sup>14</sup> für Kinder und Erwachsene je nach dem Fettreichtum (nach W Hueck)

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| bei Buttermilchnahrung                   | = 0,018                       |
| „ Brustnahrung                           | = 0,049—0,097 g               |
| „ gemischter Nahrung                     | = 0,062                       |
| „ fettarmer Kost für Erwachsene          | = 0,039—0,109 g               |
| „ gemischter Kost für Erwachsene         | = 0,200—0,362 g               |
| „ fettreicher Kost für Erwachsene bis zu | 1,406 g Gesamt<br>cholesterin |

In diesen Angaben bezieht sich der Cholesteringehalt auf das Gesamtcholesterin, das Verhältnis von Cholesterin und Cholesterinestern ist hier nicht berücksichtigt. Für das Cholesterin und die Cholesterinester gelten die gleichen Resorptionsverhältnisse wie für das Neutralfett. Es besteht die Möglichkeit, daß die Cholesterinester im Darm durch die dort vorhandenen Esterasen (Lipasen) in Cholesterin und Fettsäuren zerlegt werden, und daß der Resorption von Cholesterinestern wie der Resorption von Neutralfett erst eine Esterspaltung vorausgehen muß. Cholesterin-paltendes Ferment ist im Duodenalsaft im Pankreassaft und in der Galle vorhanden (Thannhauser<sup>17</sup>). Andererseits wissen wir, daß Cholesterinester bei Gegenwart von freiem Cholesterin sich leichter in einen fein emulgierten, hochdispersen Zustand überführen lassen und man in Analogie mit der Fettresorption auch annehmen konnte, daß diese feinste Verteilung des Cholesterins einen direkten Durchtritt durch die Darmepithelien in die Lymphgefäße ermögliche. Jedenfalls und nach den Untersuchungen von Howard Mueller<sup>22</sup> und Wacker und Hueck<sup>18</sup> jenseits der Darmwand die Ester reichlicher vorhanden als freies Cholesterin. Es überwiegen die Cholesterinester in allen Körperflüssigkeiten das freie Cholesterin um das 2—3fache. Die Vorbedingungen zur Resorption der Sterine ist das gleichzeitige Vorhandensein

Organismus gebildet, als zugeführt wird. Beumer und Lehmann<sup>27</sup> führten die Frage der Möglichkeit einer Cholesterinsynthese im Organismus durch folgende Versuche einer Lösung zu. Von zwei Hundewurfen wurde je ein Hund sofort auf seinen Gesamtcholesteringehalt analysiert. Von jedem Wurf

wurden beide Hunde getötet und ebenso wie seinerzeit ihre Geschwister aus dem gleichen Wurf auf ihren Gesamtcholesteringehalt untersucht. Von den sofort getöteten Hunden enthielt der eine 1,045, der andere 0,924 g Cholesterin. Die beiden überlebenden Hunde bekamen während der ganzen Zeit 0,0655 bis 0,0802 g Cholesterin zugeführt. Nach vier Wochen hatten sie einen Gesamtcholesterinbestand von 1,993 bis 2,363 g. Sie hatten also 30mal mehr Cholesterin im Organismus, als ihnen während der vier Wochen zugeführt wurde. Einen weiteren ganz eindeutigen Beweis für die Möglichkeit der Synthese des Sterinringes bringen Enderlen, Thannhauser und Jenke<sup>28</sup> bei, indem sie an Gallenstielhunden, die nahezu cholesterinfrei ernährt wurden, die tägliche Menge der Gallensaureausscheidung bestimmten. Nachdem durch die Untersuchungen von Wieland und Windaus gezeigt war, daß den Gallensäuren das gleiche Ringsystem wie den Sterinen zugrunde liegt, kann der Befund dieser Autoren, daß täglich in der Galle bei cholesterinfreier Ernährung bis zu 0,7—1,5 g Gallensäuren ausgeschieden werden, nur so zu deuten sein, daß der Organismus das Ringsystem, welches dem Cholesterin zugrunde liegt, synthetisch zu bilden imstande ist. Zweifellos kann es Fettgewebe und pflanzlichen Fett und eine kleine Menge

sterinausscheidung überwiegt sowohl beim wachsenden als auch beim ausgewachsenen Organismus in Perioden normaler Ernährung die Zufuhr. Die täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen sind so groß, daß auch aus diesem Grunde an einer Sterinsynthese im Organismus nicht gezweifelt werden kann.

wech  
weil

imstande ist, dieses Ringsystem durch Abbau wieder aufzuspalten. Von Abwandlungsprodukten des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel kennen wir bis heute nur die von Lifschutz<sup>29</sup> beschriebenen Oxycholesterine, die an der doppelten Bindung im Entfernung eine Sauerstoffanreicherung erfahren haben durften. Die Oxycholesterine von Lifschutz<sup>29</sup> sind bisher nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden, obwohl die von Lifschutz<sup>29</sup> angegebenen

mediären Stoffe  
Es trifft für  
heterozyklischen

vom Blute

4. Die Zahlen sind mit der Autenrieth'schen<sup>22</sup> colorimetrischen und der Methode gewonnen. Die Methode aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß die Schwankungen sehr groß sind und man sehr vorsichtig von einer abnormen Anhäufung von Cholesterin in den Säften zu sprechen.

Zweifellos ist der Gehalt der Säfte in gewissem Maße von dem Gehalt der Nahrung an Cholesterin abhängig (Gardner<sup>23</sup>). Besonders bemerkenswert ist, daß bei Fleischfressern Mensch, Hund, Katze usw. eine cholesterinreiche Kost einige Stunden nach der Mahlzeit zu einer geringen Erhöhung des Cholesterins in den Säften führt, die aber sehr bald abklingt und keine dauernde Vermehrung von Cholesterin in den Säften nach sich zieht. Im Gegensatz hierzu zeigen die Pflanzenfresser (Sokoloff<sup>23</sup>) eine Cholesterin

zu einem Bilde ist es unklar, was die Pflanzenfresser bei Cholesterin-Ausscheidungsorganen besonders maßgebend sein.

Kann der Organismus Cholesterin synthetisch aufbauen?

Für den menschlichen Cholesterinstoffwechsel ist die Frage von größter Wichtigkeit, inwieweit der Organismus Cholesterin fertiggebildet oder Es wurde verschiedene Anordnungen

versucht, am Cholesterin synthese zu lösen. In diesen Versuchen ist eine geringe Zunahme des Gesamtcholesterins beim Ei nach der Bebrütung festzustellen. Die Versuche von Thannhäuser und Schaber wurden neuerdings von Kenzo Kusui<sup>24</sup> bestätigt. Dieser Autor fand wie Thannhäuser und Schaber während der Bebrütung eine Abnahme des freien Cholesterins. Das Estercholesterin vor der Kosten des freien Cholesterins vermindert.

vierzehnten<sup>25</sup> der weite Gardner'sche Versuch In sich erstre zu erbringen Bilanz positiv als zugeführt wird. In der Tat gelang es auch Thannhäuser<sup>17</sup> und seinen Mitarbeitern in über viele Wochen ausgedehnten Versuchen die Bilanz ganz kurze Zeit positiv zu machen.

Cholesterin bei cholesterinreicher Kost stets ein Bilanz die eindeutig darauf hinweist, daß mehr Cholesterin im

ine Mitarbeiter den Nachweis

Ernährung die Cholesterin

Cholesterin zur Ausscheidung kommt

und seinen

Versuchen die Bilanz

ganz kurze Zeit positiv zu machen

Cholesterin

bei cholesterinreicher Kost stets

Bilanz die eindeutig darauf hinweist, daß mehr Cholesterin im

Organismus gebildet als zugeführt wird. Beumer und Lehmann<sup>37</sup> führten die Frage der Möglichkeit einer Cholesterinsynthese im Organismus durch folgende Versuche einer Lösung zu. Von zwei Hundewürfen wurde je ein

wurden beide Hunde getötet und ebenso wie seinerzeit ihre Geschwister aus dem gleichen Wurf auf ihren Gesamtcholesteringehalt untersucht. Von den sofort getöteten Hunden enthielt der eine 1.045, der andere 0.924 g Cholesterin. Die beiden überlebenden Hunde bekamen während der ganzen Zeit 0.0655 bis

die nahezu cholesterinfrei ernährt wurden, die tägliche Menge der Gallensäureausscheidung bestimmten. Nachdem durch die Untersuchungen von Wieland und Windaus gezeigt war, daß den Gallensäuren das gleiche Ringsystem wie den Sterinen zugrunde liegt, kann der Befund dieser Autoren, daß täglich in der Galle bei cholesterinfreier Ernährung bis zu 0.7–1.5 g Gallensäuren ausgeschieden werden, nur so zu deuten sein, daß der Organismus das Ringsystem, welches dem Cholesterin zugrunde liegt, synthetisch zu bilden imstande ist. Zweifellos kann aus Fettgewebe und aus anderen Fett- und Lipoiddepots endogen eine gewisse Cholesterinquote anfallen. Sie kann aber nie so groß sein wie die

ierende cholesterinarme Ernährung ist. Die Zeit nicht zu erreichen. Die Cholesterinmenge im wachsenden als auch beim ausgereiften erwachsenen Organismus in Perioden normaler Ernährung die Zufuhr. Die täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen sind so groß, daß auch aus diesem Grunde an einer Sterinsynthese im Organismus nicht gezweifelt werden kann.

Von großstem Interesse ist die Frage, ob die Sterine im intermediären Stoffwechsel des Organismus eine Veränderung erleiden und ob der Organismus, welcher das komplizierte Ringskelet der Sterine synthetisieren kann, auch imstande ist, dieses Ringsystem durch Abbau wieder aufzuspalten. Von Abbauprodukten des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel kennen wir bis heute nur die von Lifschutz<sup>39</sup> beschriebenen Oxycholesterine, die an der doppelten Bindung im Fünfering eine Sauerstoffanreicherung erfahren haben durften. Die Oxycholesterine von Lifschutz<sup>39</sup> sind bisher nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden, obwohl die von Lifschutz<sup>39</sup> angegebenen Reaktionen keinen Zweifel lassen, daß es sich tatsächlich um Oxydationsprodukte des Cholesterins handelt. Eines scheint aber sicher zu sein, daß die Lifschutzschen Oxycholesterine noch das volle Cholesteringerüst enthalten und lediglich eine sauerstoffreichere Verbindung des Cholesterins darstellen. Wir kennen bis heute

Verhalten d. r.  
Sterine im  
intermediären  
Stoffwechsel

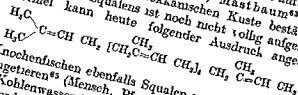
befähigt, aus offenen Ketten ringförmige Gebilde zu erzeugen, er ist aber nur in ganz geringem Maße befähigt, ringförmige Gebilde wieder in offene Ketten aufzuspalten (Purine, Pyrrole, Indol)

Aus der eingangs gegebenen Darstellung des chemischen Aufbaues des Cholesterins ist ersichtlich, daß an dem Ringskelet der Sterne sich eine offene Seitenkette befindet. Die Gallensäuren enthalten noch das unveränderte Ringgerüst des Cholesterins, nur in der Seitenkette ist eine Isopropylgruppe aboxydirt (Windaus<sup>12</sup>), und das endständige Kohlenstoffatom daselbst zur Carboxylgruppe oxydirt. Die Gallensäuren leiten sich nicht, wie wir angeführt haben, von dem Stammkohlenwasserstoff, dem Cholestan, sondern von seinem Isomeren, dem Pseudokohlenwasserstoff, dem Koprostan ab. Das den Gallensäuren entsprechende Sterin ist das Allocholesterin und sein hydriertes Produkt, das Koprosterin. Enderlen Thannhäuser und Jenke<sup>22</sup> konnten an Gallefistelprodukten nachweisen, daß alle Sterne, welche die Struktur des Cholesterins haben, nicht in Gallensäuren übergehen, daß aber das dem Cholesterin isomere Allocholesterin und das Koprosterin bei intravenöser Zufuhr die Gallensäureausscheidung bedeutend erhöht. Hier tritt zum ersten Male für die Reihe der Sterne die Wichtigkeit der stereoisomeren Anordnung im Molekül zutage.

In gleicher Weise wie die Fermente des Organismus nur auf die rechts drehende Form gewisser Aminosäuren zum Abbau eingestellt sind und die links drehende Form unverändert lassen, sehen wir auch hier, daß der Abwandlung der Sterne zu Gallensäuren eine stereische Veränderung des Moleküls vorausgehen muß. Ob das Allocholesterin oder das Koprosterin, welche die Muttersubstanzen der Gallensäuren sein durften, überhaupt im intermediären Stoffwechsel vorkommen. Ob noch der experimentellen Klärung. Es scheint aber sehr wahrscheinlich, daß die Gallensäurebildung nicht nur über diese isomeren Sterine läuft, sondern daß die Gallensäurebildung ein synthetischer Vorgang ist, dessen Vorstufen wir bisher nicht kennen. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß ein zwangsläufiger Abbau von Cholesterin zu Gallensäuren nicht stattfindet und daß die Annahme, die Gallensäuren waren ein Abbauprodukt des im Organismus gelaugten Sterines, des Cholesterins, nicht zutreffend ist. Nach den bis heute vorliegenden experimentellen Daten kann man nicht annehmen, daß im intermediären Stoffwechsel der Sterinring abgebaut wird und daß an einer Seitenkette eine wesentliche Veränderung eintritt.

Gegenwärtig sind Untersuchungen in meinem Laboratorium im Gange, die sich mit der Frage befassen, ob der hochungesättigte Kohlenwasserstoff Squalen  $C_{30}H_{50}$ , den erstmals Tsujimoto<sup>23</sup> in der Leber japanischer Haie und Rochen gefunden hat, irgendwelche Beziehungen zu den Sterinen aufweist. Es wäre nicht unwahrscheinlich, daß das Ringsystem des Sterinskelets sich aus derartig ungesättigten, verzweigten Kohlenwasserstoffen aufbauen würde. Der Befund Tsujimotos wurde von Chapman, Mastbaum<sup>24</sup> bei anderen Haiarten der portugiesischen und marokkanischen Küste bestätigt.

Die Konstitution des Squalens ist noch nicht völlig aufgeklärt. Als wahrscheinlichste Formel kann heute folgender Ausdruck angesehen werden<sup>25</sup>



Während in Knochenfischen ebenfalls Squalen vorzukommen scheint, ist in der Leber von Säugetieren<sup>26</sup> (Mensch, Pferd, Rind, Schaf, Schwein und Pottwal) ein homologer Kohlenwasserstoff — wahrscheinlich  $C_{32}H_{50}$  — in geringer Menge nachgewiesen worden. Die physiologische Bedeutung dieser Kohlenwasserstoffe, die beim Hai 80% des Leber- und 20% des gesamten Körpergewichtes ausmachen

können ist ganz unklar. Fütterungsversuche<sup>66</sup> mit Abkömmlingen des Squalens führten bei Ratten ohne Leberunverseifbaren auf dabei auf das Doppelte als der zugeführten Squal nicht identisch<sup>67</sup>.

Die Ausscheidung des Cholesterins vollzieht sich zum großen Teil in die Galle, vielleicht auch direkt in den Darm (Baumer). Die Leber hat für die Cholesterinausscheidung wesentliche Funktionen. Wir sehen, daß der Cholesteringehalt der Galle dem Cholesteringehalt des Blutes bei intakter, gesunder Leber parallel geht: hoher Cholesteringehalt des Blutes, hoher Cholesteringehalt der Galle. Sind die Gallenwege mechanisch gedrosselt, so nimmt der Cholesteringehalt des Blutes zu. Die täglich ausgeschiedenen Mengen von Cholesterin kann man nur approximativ berechnen. Der Gehalt der Fistelgalle an Cholesterin ist 0,003–0,097%<sup>40</sup>. Bei Duodenalsondierung wurde durch Gallenblasenreflex Blasengalle gewonnen, die einen erheblich höheren Cholesteringehalt aufzeigen und 0,2–0,6% betragen kann. In der Leichengalle finden sich 0,15–0,17%. Nehmen wir als hohen Wert der täglich produzierten Galle 1000 ccm an und setzen einen hohen Wert von 0,01 bis 0,05% für die Fistel

Cholesterinausscheidung

Säften in den Harn bei Lipoidnephrosen der Niere dürfte nicht statthaben. Das Cholesterin ist kein harnfähiger Körper, während die Gallensäuren harnfähige Substanzen sind. Die Harnfähigkeit der Gallensäuren wird durch die Carboxyl

Nachdem wir gesehen haben, daß die exogene Cholesterinausscheidung

#### Ausgleich schaffen

Die Regulation, welche die Konstanz des Cholesteringehaltes der Säfte bedingt, dürfte in der Hauptsache durch das Ausscheidungsorgan, durch die Leber, bedingt sein. Es könnte aber auch der Zustand des Cholesterins, das in den Körper einfließt, maßgebend sein. Regulation des Cholesteringehaltes der Säfte



## Cholesterinstoffwechsel

Losungszustand des Cholesterins haben die Elektrolyte und in gewissem Sinne auch die lokalen Miheureaktionen einen gewissen Einfluß. Es wäre aber ganz verfehlt, wollten man den physikalischen Momenten eine allzugroße Bedeutung für die Regulation des Cholesterinstoffwechsels zulegen. Das Cholesterin ist bei diesen Regulationsorganen nicht als chemisches Individuum zu verstehen, sondern als Teil eines kolloidalen Komplexes, dessen Ausscheidung und Speicherung durch die gegenseitige Abhängigkeit der Lösungsverhältnisse untrennbar verknüpft ist. Auch die Funktionen des Cholesterins im Organismus sind nicht vom chemischen Individuum Cholesterin aus zu beurteilen, d. h. die stoffliche Bedeutung eines Arzneimittels aus der funktionellen Wirkung der Moleküle zu erschließen. Die physikalischen Eigenschaften, die durch die Gesamtheit des Moleküls bedingt sind, sind es, welche die biologischen Funktionen dieses Körpers verursachen. Aus diesem Grunde ist die Bedeutung eines Cholesterins für den Zellstoffwechsel nicht losgelöst von der Bedeutung der anderen Lipide zu betrachten.

Allerdings sprechen die Untersuchungen von Ransom<sup>41</sup>, die im H H Wejerschen Laboratorium ausgeführt wurden, dafür, daß dem Cholesterinmolekül auch eine stoffliche Bedeutung zukommt, die an den strukturellen Aufbau des Cholesterinmoleküls geknüpft ist. Ransom konnte nachweisen, daß die Hamolyse durch Gifte der Saponinreihe durch Cholesterin aufgehoben wird. Diese Eigenschaft des Cholesterins beruht auf dem Vorhandensein der alkoholischen Hydroxylgruppe, da die Ester des Cholesterins keine Hemmung der Saponinhamolyse nicht zeigen. Die unveresterte Hydroxylgruppe des Cholesterins läßt Additionsverbindungen mit Saponinen zu, die bei Veresterung der Hydroxylgruppe nicht zustande kommen können<sup>42</sup>. Nach unseren heutigen Kenntnissen hat diese interessante Feststellung Ransom's keine Bedeutung für die Entgiftung anderer Schlangengifte gehören durften.

Antagonismus  
Lecithin  
Cholesterin

In der Literatur wird in vielen Arbeiten von einem antagonistischen Verhalten von Lecithin und Cholesterin berichtet. Bei manchen hamolytischen und serologischen Vorgängen soll das Lecithin eine aktivierende, das Cholesterin eine hemmende Funktion haben. Auch Permeabilitätsänderungen an der Zelloberfläche des Bluthörperchen senkungsgeschwindigkeit und andere vom physikalischen Zustand des Miheus abhängige Erscheinungen sollen von Lecithin und Cholesterin in gegensätzlichem Sinne beeinflusst werden. Auch auf den Blutdruck (Westphal<sup>43</sup>) soll das Cholesterin und auch das Lecithin einen gewissen Einfluß haben. Hierher gehören auch die Beobachtungen über Phagocytose (Stüber<sup>44</sup>) und über das Wachstum (Robertson<sup>45</sup>). Alle diese hierher gehörigen Arbeiten, welche eine besondere Funktion des Cholesterins, losgelöst von den anderen Fetten und Lipiden für den Organismus beweisen wollen, bringen zweifellos eine Zahl interessanter Beobachtungen bei in der Deutung dieser Befunde kann man aber nicht vorsichtig genug sein, da sich durch Veränderung einer Komponente des physikalischen Zustandes der Zelle noch kein Urteil über die Funktion dieser variierten Komponente oder gar über die Funktion des Gesamtkomplexes mehrerer Unbekannten fallen läßt.

Es ist leider heute noch unmöglich die besonderen physikalischen Eigenschaften des Cholesterins in der Zelle und auch im kolloidalen Miheu der Gewebe mit einer physikalischen Formulierung zu fassen. Es ist lediglich festzustellen, daß die Sterne in dem physikalischen Miheu der Säfte und der Zelle eine von den anderen Lipiden nicht loszutrennende physikalische Funktion haben. Ein ganz neuer Gesichtspunkt für die Bedeutung der Sterne im Stoffhaushalt ist durch die Versuche von Heß<sup>46</sup>, Rosenheim und Webster<sup>47</sup> zu er-

Sterine mit  
Vitaminmangel  
schaffen

blicken die nachweisen konnten daß bestrahltes Cholesterin die Rachitis der

Untersuchungen von Windaus und Loni<sup>11</sup> brachten Klarheit in diese verwickelten Zusammenhänge von Cholesterin und dem durch das Licht zu aktivierenden antirachitischen Faktor. Windaus konnte zeigen daß das Cholesterin welches durch Addition von Brom an die doppelte Bindung in das entsprechende Dibromid übergeführt wurde nach Abspaltung des Broms also nach Rückführung in richtiges Cholesterin nicht mehr durch Licht in das antirachitische Prinzip überzuführen ist. Pohl konnte erweisen daß alle Sterine die durch Bestrahlung antirachitisch wirksam werden ein Spektrum von charakteristischem Aussehen haben. Durch diese Feststellung konnte Windaus nach dem Körper

unreinigung auch 10—20fach umkrystallisiertes Cholesterin in kleinsten Mengen durch physikalische Methoden untrennbar zu begleiten. So ist es begreiflich daß eine Hydrierung die das Cholesterin nicht mehr als antirachitisch wirksam erscheinen läßt auch das begleitende Ergosterin unwirksam macht. Diese Tatsache läßt den Schluß zu daß die Wirksamkeit des antirachitischen Faktors im Ergosterin an die doppelten Bindungen im Molekül geknüpft ist. Inwieweit wir in dem Ergosterin selbst den antirachitischen Faktor der durch Bestrahlen aktiviert wird vor uns haben ist noch nicht entschieden.

Ergosterin aufgeladen wird hervorgerufen ist. Die Mengen bestrahlten Ergosterins die nötig sind um die Rachitis zu heilen sind außerordentlich gering.

Als Vigantol ist Ergosterin in Sesamol gelöst im Handel und zwar in Form einer 1proz. Lösung (1 ccm = 10 mg) und in Gestalt von Pastillen (1 Pastille = 2 mg). Die Dosierung beträgt je nach der Schwere des Falles 4 6 8 oder 10 mg täglich.

Eine Anhäufung von Cholesterin in den Säften finden wir bei allen Erkrankungen bei denen ein Transport von Fett aus den normalen Depots zu anderen Organen stattfindet. Das Cholesterin ist hier der Begleiter des Fettes. Aus dieser Ursache kommt es unter Umständen bei allen Inanitionszuständen bei schwerer Tuberkulose beim Diabetes und bei degenerativen Nierenerkrankungen zu einer Anhäufung von Cholesterin im Blute. Bei diesen Cholesterinämien überwiegen wie normalerweise die Ester das freie Cholesterin. Eine besonders starke Anhäufung von Sterinen im Blute beim Diabetiker kann zu einer Xanthombildung (s. S. 35) Veranlassung geben. Die diabetischen Xanthome imponieren als kleine furchelähnliche Höckerchen der Haut die an ihrer höchsten Spitze einen gelblichen Punkt haben. Dieser gelbliche Punkt ist aber nicht durch Eiter hervorgerufen sondern durch Anhäufung von Sterinen in

Hyper-  
cholesterinämie

diesen Knotchen Auch die diffuse Gelbfärbung der Innenfläche der Fußsohlen und der Hände bei Diabeteskranken (Xanthosis) (s S 305) wird durch einen gelben Farbstoff der die Fette und das Cholesterin begleitet hervorgerufen (s Diabetes) Als Xanthelasma werden flächige gelbliche Hautflecke bezeichnet die sich häufig an den Ladrändern bei zunehmendem Alter aber auch schon bei Jugendlichen lokalisieren Die Xanthelasma haben mit den diabetischen Xanthomen etiologisch nichts zu tun Es sind familiar vererbte Hautanomalien denen degenerative Verfettungsprozesse zugrunde liegen

Eine Sonderstellung in der Beurteilung der Anhäufung von Sterinen im Blute nehmen die Erkrankungen der Leber ein Während die bisher besprochenen Hypercholesterinämien eine Vermehrung des Cholesteringehaltes in den gleichen Verhältnissen des freien und Estercholesterins wie beim Normalen zeigen sehen wir bei Lebererkrankungen das Verhältnis freies Cholesterin zu Cholesterinester zu Ungunsten des ersteren sich verändern Bei Stauungsakuter kommt eine Hypercholesterinämie vor die eine Cholesterinvermehrung zeigt die sich von den bisher besprochenen Cholesterinanhäufungen nicht unterscheidet indem auch hier der größte Teil des Cholesterins in Esterform vorhanden ist Wir konnten aber zeigen (Thannhauser und Schaber<sup>60</sup>) daß bei Erkrankungen des Leberparenchyms eine Vermehrung des Gesamtcholesterins vorhanden sein aber auch fehlen kann Es wurden bei chronischen Cirrhosen vorhanden sein aber auch fehlen kann Es gefunden Die charakteristische Veränderung im Blute beim Leberkranken wird nicht mit der Bestimmung des Gesamtcholesterins erfaßt sondern nur durch Ermittlung der Werte des freien und Estercholesterins augenscheinlich Bei einer Reihe von Leberkranken findet sich im Gegensatz zum Normalen das Estercholesterin in geringerer Menge als das freie Cholesterin Wir haben in besonders schweren Fällen (Leberatrophie) ein starkes Zurückgehen der Cholesterinwerte und von einem Estersturz gesprochen Die Einwendungen von obachtet und von einem vollständigen Verschwinden der Cholesterinester bei Burger<sup>51</sup> gegen die von uns gemachten Beobachtungen sind inzwischen durch eine umfassende Arbeit von Adler<sup>52</sup> auf das richtige Maß zurückgeführt worden Die Tatsache bleibt jedenfalls bestehen daß bei einer Reihe von schweren Leberkrankheiten das Verhältnis von freiem Cholesterin zum Estercholesterin sich umkehrt und daß diese Erscheinung mit der Funktion der Leber etwas zu tun haben muß Da nach unseren Untersuchungen beim Menschen in der Galle fast nur freies Cholesterin ausgeschieden wird (Thannhauser und Fleischmann) ist es nahelegend daß in der Leber ein Mechanismus vorhanden ist der auf die Regulation freies Cholesterin einwirkt Als besonders charakteristisch mochten wir unsere Befunde bei akuter gelber Leberatrophie halten bei der Cholesterinesterim Serum vollständig verschwinden aber auch der Wert für freies Cholesterin sehr stark absinkt Diesen für die Diagnose der akuten gelben Leberatrophie charakteristischen Befund konnten wir in der Zwischenzeit durch die an einem zweiten Fall von akuter gelber Leberatrophie ermittelten Cholesterinwerte ergänzen In gleichem Sinne sprechen auch die von Enderlein Thannhauser und Jenke<sup>53</sup> ausgeführten Cholesterinbestimmungen im Blut entleerter Hunde Außer den bereits besprochenen Ursachenden Cholesterinämie (Fettwanderung Ausscheidungsstörung) soll eine Vermehrung des Blutcholesterins auch beim Zugrundegehen von Zellen im Körper zustande kommen (Grigaut<sup>54</sup>) Es scheint aber wenig wahrscheinlich daß eine derartige cytologische Hypercholesterinämie nicht durch eine normal funktionierende Leber ausgeglichen werden konnte Es scheint uns viel wahrscheinlicher daß auch bei den fieberhaften Erkrankungen

bewahrt werden. Bei allen chronischen Infektionskrankheiten, so auch bei der Lipidnephrose, ist eine mehr oder minder starke Fettwanderung festzustellen.

Der klinische Wert der Ermittlung des Cholesteringehaltes der Säfte darf wie dies leider so oft geschieht, nicht überschätzt werden. Den Blutcholesteringehalt als Maß des Cholesterinstoffwechsels zu bezeichnen ist jedenfalls unrichtig. Neben dem normalen Funktionieren der Leber sind sicherlich noch eine ganze Reihe anderer Faktoren, teils funktioneller, teils chemisch physikalischer Natur, für die Anhäufung von Sterinen im Blut wichtig.

Eine Cholesterinanhäufung kommt unter pathologischen Verhältnissen nicht nur im Blute, sondern auch in verschiedenen endokrinen Organen vor, ohne daß es wie bei der lipoiden Degeneration der Nebenniere und auch im Grigaut<sup>54</sup> die zuerst die zu erforschen versuchten

Nebenniere,  
Ovarium und  
Cholesterin-  
speicherung

noch unbewiesen, ob hormonale Organe überhaupt eine Einwirkung auf den Cholesterinumlauf haben. Man kann von der Nebenniere und dem Ovar nur sagen, daß beide Organe die Fähigkeit haben, Lipide und Cholesterin zu speichern und vielleicht als Depots dieser Substanzen zu dienen. Man weiß aber nicht, inwieweit diese Speicherung von Cholesterin einen funktionellen Zweck für den Organismus hat. Es ist ungewiß, ob diese Speicherung lediglich im Sinne eines Depots oder im Sinne einer besonderen Funktion des Cholesterins (vielleicht für die Hormonproduktion) in diesen Organen zu deuten ist.

Zum Schluß ist noch die Möglichkeit eines Zusammenhanges einer Cholesterinanhäufung in den Säften mit dem Zustandekommen einer Athromatose und der Arteriosklerose zu besprechen. Es kann heute als sichergestellt gelten, daß beim Menschen ein derartiger Zusammenhang nicht besteht. Wenn auch beim Menschen (durchaus nicht immer) bei schwerer Arteriosklerose ein erhöhter Gesamtcholesteringehalt des Blutes vorkommt, so ist dies nicht in dem Sinne zu werten, daß die Hypercholesterinämie als Ursache der Arteriosklerose aufzufassen wäre. Die Hypercholesterinämie ist hier ein Zeichen des erhöhten Fett- und Lipidtransportes und nicht ein Zeichen einer Ausscheidungsstörung. Es sei hier nochmals betont, daß Hypercholesterinämien als Ausscheidungsstörungen nur bei mechanischem Verschuß der abführenden Gallenwege entstehen. Wenn es Wacker und Hueck<sup>55</sup>, Kawamura<sup>56</sup>, Chalotow<sup>57</sup> und anderen Forschern trotzdem gelungen ist, durch überreichliche Cholesterinverfütterung bei Herbivoren (Kaninchen und Meerschweinchen) Gefäßveränderungen zu erzeugen, die der menschlichen Athromatose ähneln, so darf man wie mit den Verhältnissen beim Menschen erwähnt, daß die Cholesterinausscheidung leicht überlastet wird und zu einer Cholesterinanhäufung in den Säften führen

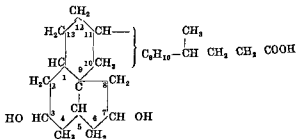
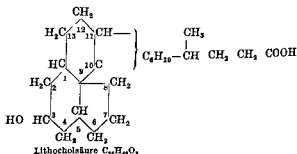




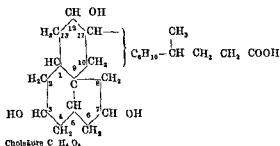
## IX. Stoffwechsel der Gallensäuren.

Molekularer  
Aufbau der  
Gallensäuren

Die nahe strukturchemische Verwandtschaft der Gallensäuren mit der Cholesterin ist schon lange vermutet, aber Untersuchungen von Wieland<sup>1</sup> und Windaus<sup>2</sup> analytische Aufspaltung des Moleküls ergaben<sup>3</sup> konnten zeigen, daß sich das Cholesterin vom Stammkohlenwasserstoff Cholestan (Formel s. S. 497) und die Gallensäuren von dem isomeren Stammkohlenwasserstoff Pseudocholestan oder Koprostan ableiten. Erfolgt in den Pseudocholestan (Koprostan) eine Aboxydation einer Isopropylgruppe in der Seitenkette, so entsteht die Cholsäure, welche die Muttersubstanz der drei in der Galle vorkommenden Gallensäuren der Lithocholsäure (Monooxycholsäure), der Desoxycholsäure (Dioxycholsäure) und der Cholsäure (Trioxycholsäure) ist. Es ist hier nicht der Platz, auf die umfangreichen, schonen Arbeiten von Wieland, in denen der stufenweise Abbau der einzelnen Ringsysteme der Gallensäuren ausgeführt wurde und die zu unseren heutigen Kenntnissen der molekularen Zusammensetzung der Gallensäuren führten, näher einzugehen. Hier sei nur das wichtige Resultat dieser Arbeiten, die Strukturgleichheit der Sterine und Gallensäuren in den nachstehenden Formulierungen festgehalten, wobei zu bemerken ist, daß der Strukturunterschied der Gallensäuren vom Cholesterin lediglich in einer Isomerie an einem H Atom bei C (5) resp. C (1) besteht. Übernehmen wir das von Windaus gegebene Gerüst des Cholesterins für das Gerüst der Gallensäuren, so müssen wir die drei für den Stoffwechsel wichtigsten Gallensäuren folgendermaßen formulieren:



Desoxycholsäure  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_6$ , Isomer mit der Anthropo (= Cheno) Desoxycholsäure



Wieland diskutiert in neueren Untersuchungen (Wieland und Vocke<sup>6</sup>) die Möglichkeit daß in den Gallensäuren noch ein zweiter Funferring vorgebildet ist

Im menschlichen Organismus findet sich in der Galle die Desoxycholsäure, die Cholsäure und die Anthropodesoxycholsäure. Die Lithocholsäure ist von H. Fischer<sup>7</sup> aus Rindergalle und von Wieland<sup>18</sup> auch aus Menschengalle erhalten worden. Sowohl die Cholsäure als auch die Desoxycholsäure findet sich in der Galle gepaart mit Glykokoll als Glykocholsäure und mit Taurin gepaart als Taurocholsäure. Über die Entstehung des Taurins aus Cystin (s. S. 113). Die Bindung der Gallensäuren an Glykokoll und Taurin erfolgt zwischen Amino- und Carboxylgruppe durch Wasseraustritt, d. h. durch eine Saureamidbildung, wie wir sie bei den einfachen Peptiden kennengelernt haben. Die Glykocholsäure und die Taurocholsäure finden sich hauptsächlich in der menschlichen Galle, während in der Hundegalle hauptsächlich Taurocholsäure vorkommt. In Fischgallen kommen noch Paarungen von Scymnol mit Schwefelsäure vor, die man ebenfalls Stoffwechselprodukte betrachten kann. Man nennt diese Paarungen

Vorkommen der Gallensäuren

und Wieland<sup>4</sup> nachgewiesen war, mußte die Frage entschieden werden, ob die Gallensäuren ein Abbauprodukt des Cholesterins im tierischen Stoffwechsel seien.

Cholesterin und Gallensäure Stoffwechsel?

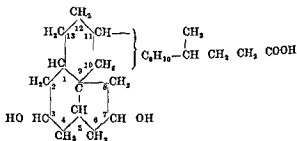
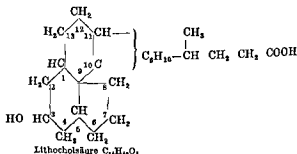


## IX. Stoffwechsel der Gallensäuren.

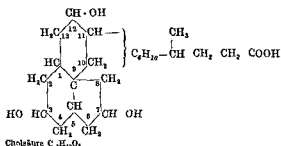
kulster  
mu der  
nsuren

Die nahe strukturelle Verwandtschaft der Gallensäuren mit dem Cholesterin ist schon lange vermutet, aber erst durch die grundlegenden Untersuchungen von Wieland<sup>1</sup> und Windaus<sup>2</sup> und Borsche<sup>3</sup> durch umfangreiche analytische Aufspaltung des Moleküls ergründet worden. Wieland<sup>4</sup> und Windaus<sup>5</sup> konnten zeigen, daß sich das Cholesterin vom Stammkohlenwasserstoff Cholestan (Formel s S 497) und die Gallensäuren von dem isomeren Stammkohlenwasserstoff Pseudocholestan oder Koprostan ableiten. Erfolgt in dem Pseudocholestan (Koprostan) eine Aboxydation einer Isopropylgruppe in der Seitenkette, so entsteht die Cholansäure, welche die Muttersubstanz der drei in der Galle vorkommenden Gallensäuren der Lithocholsäure (Monoxycholsäure) der Desoxycholsäure ( $C_{26}H_{46}O_6$ ) und der Thiocholsäure ( $C_{26}H_{46}O_6S$ ) ist. Es ist hier nicht

von Wieland in denen der Gallensäuren ausgeführt wurde und die zu unseren heutigen Kenntnissen der molekularen Zusammensetzung der Gallensäuren führten näher einzugehen. Hier sei nur das wichtige Resultat dieser Arbeiten, die Strukturgleichheit der Sterine und Gallensäuren in den nachstehenden Formulierungen festgehalten wo bei zu bemerken ist daß der Strukturunterschied der Gallensäuren vom Cholesterin lediglich in einer Isomerie an einem H Atom bei C (5) resp C (1) besteht. Übernehmen wir das von Windaus gegebene Gerüst des Cholesterins für das Gerüst der Gallensäuren so müssen wir die drei für den Stoffwechsel wichtigsten Gallensäuren folgendermaßen formulieren



Desoxycholsäure  $C_{26}H_{44}O_6$ , isomer mit der Anthro- (= Cheno-)desoxycholsäure



H Fischer<sup>7</sup> aus Rindergalle und von Wieland<sup>18</sup> auch aus Menschengalle erhalten worden. Sowohl die Cholsäure als auch die Desoxycholsäure findet sich in der Galle gepaart mit Glykokoll als Glykocholsäure und mit Taurin gepaart als Taurocholsäure. Über die Entstehung des Taurins aus Cystin (s. S. 113).

Die Bindung der  
und Carboxylgru-

wie wir sie bei  
säure und die T-

Galle während in der Hundegalle hauptsächlich Taurocholsäure vorkommt.

Nachdem durch die strukturellen Beziehungen der Gallensäuren und der Sterine die Verwandtschaft beider Substanzen durch Windaus<sup>8</sup> und Wieland<sup>4</sup> nachgewiesen war, mußte die Frage entschieden werden, ob die Gallensäuren ein Abbauprodukt des Cholesterins im tierischen Stoffwechsel seien. Besteht ein Zusammenhang zwischen Cholesterin und Gallensäurestoffwechsel?

hin festzustellen ob die Gallensäurebildung durch parenterale Zufuhr von Cholesterin und seinen Derivaten zu beeinflussen ist, d. h. ob überhaupt die Möglichkeit vorliegt daß Cholesterin in Gallensäuren übergeht. Es zeigte sich nun daß alle Sterine, die strukturiomer mit dem Cholesterin sind, die Gallensäurebildung nicht beeinflussen, daß aber die Sterine, die mit den Gallensäuren strukturiomer sind, wie das Allocholesterin und Koprosterin eine Vermehrung der Gallensäureausscheidung zur Folge haben. Durch diese Versuche ist die Bedeutung der sterischen Konfiguration eines chemischen Individuums auch für die biologischen Vorgänge bei den Sterinen nachgewiesen. Wenngleich in diesen Versuchen gezeigt werden konnte daß tatsächlich Allocholesterin und Koprosterin in die Gallensäuren überzugehen vermögen, ist damit noch nicht der Beweis erbracht, daß Allocholesterin und Koprosterin als Vorstufen für die Gallensäuren im intermediären Stoffwechsel in Frage kommen. Wir kennen im intermediären Stoffwechsel bis heute nur das Cholesterin und seine Ester eventuell die Lifschutzschen Oxycholesterine (s. S. 501), die sich auch vom Cholesterin ableiten. Wir wissen aber noch nicht, ob Allocholesterin und Koprosterin in den Säften vorkommen und als Muttersubstanz der Gallensäurebildung in Frage kommen können. Nach diesen Untersuchungen kann man vorerst nur sagen, daß der tierische Organismus imstande ist, die Gallensäuren synthetisch zu bilden und daß ein Übergang von Cholesterin in Gallensäuren nur bei den Isomeren des Cholesterins dem Allocholesterin und Koprosterin, nachgewiesen ist.

Funktion der  
Gallensäuren

Die Funktion der Gallensäuren im Stoffwechsel ist bereits bei der Fettverdauung besprochen worden. Die Gallensäuren ermöglichen im Darm die Emulgierung des Fettes und vermögen durch diese Fähigkeit auch andere unlösliche Stoffe löslich zu machen (Choleinsäureprinzip Wieland's).

Inwieweit Gallensäuren durch Darmbakterienwirkung in den unteren Darm abgebaut werden, ist nicht sichergestellt. Rosenthal<sup>9</sup> und seine Mitarbeiter halten nach ihren Untersuchungen einen solchen Abbau für wahrscheinlich.

Außer dieser Funktion der gallensauren Salze im Darm ist uns aus der Pathologie noch eine besondere Wirkung der gallensauren Salze auf die Herzaktivität bekannt. Erfolgt bei Abflußbehinderung der Galle ein Übertritt von Galle in die I

An Tierversuch

auch Herma

Es konnte ge

eine sehr star

Inwieweit die

Wirkung der

beim Gesunden eine Bedeutung hat ist noch vollständig unentschieden. Es ist aber bekannt daß

1

die den Gallensäuren sehr nahe stehen und die eine sehr starke Wirkung ausüben. Das von Heinrich Wieland<sup>12</sup> untersuchte Bufotalin, das Krotengift, ist eine dieser Substanzen.

Bei vollständiger Insuffizienz der Leber und bei vollständiger Abflußbehinderung der Galle kommt es zu schweren Vergiftungserscheinungen des Körpers mit schweren Bewußtseinsstörungen. Es ist zweifelhaft, ob der Über

Krankheits  
erscheinungen  
so durch  
Anhäufung von  
Gallensäuren im  
Blut hervor  
gerufen werden



land u. Weil H S Z 80, 287, 296 (1912) — (5) Windaus u. Neukirchen Chem Ber 52, 1915 (1919) — (6) Wieland u. Vocke H S Z 177, 68 (1923) — (7) Fischer, H

Ebenda 86, 79, 92 (1920) — (12) Wieland, H, u. R. Alles Ber 53, 1789 (1922) —  
Wieland u. Vocke 12, 2215 (1912) Wieland u. Strohmann Alles

## X Stoffwechsel des Blut- und Gallenfarbstoffs

### A Chemie und Physiologie des Blut und Gallenfarbstoffs

Den Farbstoffanteil des Hamoglobins heißt man nach Kuster die Prothetische Gruppe des Hämoglobins prothetische Gruppe. Der farbgebende Anteil des Hamoglobins baut sich aus vier substituierten heterocyclischen Ringen auf deren Grundkörper das Pyrrol ist



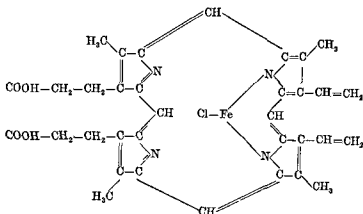
Ham  
Eisen

Blutfarbstoff nicht praformiert sondern tritt bei der präparativen Darstellung des Hamins unter Salzbildung an das Eisen. Das Eisen hinwiederum hängt am Stickstoff der im Hamin vorgebildeten vier Pyrrolringe. Die vier Sauerstoffatome im Haminmolekül entsprechen zwei Carboxylgruppen  $(-\text{COOH})_2$  welche mit Alkohol verestert werden können  $(-\text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5)_2$ . Das Hamin ist ein ungesättigter Körper und zwar kann es an vier Stellen des Moleküls von denen je zwei gleichwertig zu sein scheinen je zwei Atome Wasserstoff addieren. Mit der Reduktion des einen ungesättigten Gruppenpaares ändern sich die Eigenschaften nicht wesentlich es dürfte sich um die Reduktion von Vinylgruppen  $(-\text{CH}=\text{CH}-)_2$  in der Seitenkette handeln welche durch die Wasserstoff

Mesohämín

Hämo-  
chromogen

Fischer<sup>4</sup> haben Haminformeln aufgestellt. Es sei hier die Formel von Kuster wiedergegeben die am meisten den weiter unten zu besprechenden experimentell erhaltenen Abbauprodukten entspricht. Die Kustersche Konstitutionsformel ist heute auch von H. Fischer angenommen und experimentell begründet worden.



Hamatin

Als Hamatin  $C_{34}H_{30}N_4O_4FeOH$  bezeichnet man einen Körper, bei dem das Cl des Hamins wahrscheinlich durch OH ersetzt ist. Bei der Einwirkung von

eine reversible Umlagerung von Haminester in Hamatinester

Porphyrine

Aus dem Hamin entstehen die Porphyrine durch Einwirkung von Brom- oder Jodwasserstoffsäure wodurch gleichzeitig die Abspaltung des Eisens und eine Reduktion herbeigeführt wird. Die Porphyrine sind eisenfrei. Sie haben

zum Vorschein kommt. Die Porphyrine verhalten sich aber nicht, wie man

lernen nur wie zweisaurige Basen. Aus

thyrinmolekül zwei Pyrrole am Stick.

Bindung des Eisens im Hamin wird

von Kuster, in Übereinstimmung mit Willstätter, als Substitution zweier Pyrrolumgruppen durch die Gruppe  $=Fe-Cl$  aufgeführt. Im Widerspruch hierzu steht der experimentelle Befund, daß die Einführung des Eisens in das Porphyrin am besten mit Ferrosalzen gelingt. Neuerdings hat F. Haurowitz<sup>7</sup> hervorgehoben, daß die Einführung von Ferri-Eisen nur bei Gegenwart von reduzierenden Stoffen möglich ist. Er schließt daraus, daß das Eisen nicht in dreier sondern in zweiwertigem Zustande im Hamin enthalten ist. Die bisherige Formulierung des komplexgebundenen Eisens erklärt den starken Unterschied im chemischen Verhalten zwischen Haminen und Porphyrinen schwer. Die Porphyrine sind in der Tier- und Pflanzenwelt sehr verbreitet. Unter pathologischen Umständen werden sie auch beim Menschen ausgeschieden. In der Tierwelt findet sich eine Anhaufung von Porphyrinen bei den Nagetieren in der Harderschen Drüse. Königsdorffer<sup>8</sup> hat Porphyrine in jugendlichen Blutkörperchen und in Embryonen des vierten Monats nachgewiesen.

In den Porphyrinen sind die im Haminmolekül praformierten zwei Carboxylgruppen noch erhalten. Aus diesem Grunde haben die Porphyrine neben den

Bindung des  
Eisens im Mole-  
kül

basischen Eigenschaften (Komplexsalzbildung) auch saure Eigenschaften (Esterbildung)

Das dem Hamin ( $C_{34}H_{36}O_4N_4FeCl$ ) entsprechende Porphyrin  $C_{34}H_{32}O_4N_4$  war bis vor kurzem nicht bekannt, bis Kammerer\* unter dem Einfluß eines bestimmten Bakterien synergismus Porphyrinbildung aus Blutfarbstoff bewirken konnte. Das hierbei entstehende Porphyrin, welches H. Fischer „Kammerers Porphyrin“ nennt, hat nach den Untersuchungen H. Fischers<sup>10</sup> die Zusammensetzung  $C_{34}H_{32}O_4N_4$ . Das gleiche Porphyrin erhielt H. Fischer und Schneller<sup>11</sup> bei der Fleischfaulnis. Nachdem es H. Fischer<sup>12</sup> gelungen war, dieses Porphyrin zu kristallisieren und zu analysieren, zeigte sich, daß Kammerers Porphyrin identisch war mit einem Produkt, das zuerst Laidlau<sup>13</sup> durch Eingießen von Blut in konzentrierte Salzsäure erhalten hatte, und das auch nach H. Fischer<sup>14</sup> durch Einwirkung von Ameisensäure und Eisen auf Hamin entsteht. Dieses Protoporphyrin genannte Porphyrin ist ferner identisch mit einem Porphyrin, Protoporphyrin

Kammerers  
Porphyrin

porphyrin identisch ist

Dem reduzierten Hämin, dem Mesohamin,  $C_{34}H_{34}O_4N_4FeCl$  (H. Fischer<sup>15</sup>, Mesoporphyrin Willstätter<sup>4</sup>), entspricht ein Porphyrin, das zuerst von Nencki und Zaleski<sup>17</sup> beschrieben wurde, das Mesoporphyrin  $C_{34}H_{34}O_4N_4$ . Im Mesoporphyrin sind, wie im Mesohamin, durch Wasserstoffanlagerung die zwei Vinylgruppen der Seitenketten zu Äthylgruppen abgesättigt. Tritt nun anstatt der Wasserstoffatome der Wasserrest  $OH-H$  an das ungesättigte Gruppenpaar der Seitenketten des Hamins, so entsteht das Hamatoporphyrin  $C_{34}H_{34}O_4N_4(OH)_2$  (Nencki<sup>18</sup>). Das Mesoporphyrin und das Hamatoporphyrin haben, wie oben bereits erwähnt, noch die im Hamin praformierten zwei Carboxylgruppen, die veresterbar sind. Spaltet man durch Erhitzen mit Natronalkali die Carboxylgruppen aus dem

Hämatoporphyrin

freie Grundsubstanz der

<sup>19</sup>) Von großer Wichtigkeit aus den Porphyrinen der Befund den gleichartigen nachzuweisen vermochte

Atioporphyrin

Von den künstlich erzeugten Porphyrinen ist noch ein Porphyrin bemerkenswert, das aus Blut bei schwach alkalischer Reaktion durch monatelange Faulnis entsteht. H. Fischer<sup>21</sup> hat diesem Porphyrin den Namen Deuteroporphyrin,  $C_{30}H_{30}N_4O_4$  gegeben. Aus den analytischen Feststellungen H. Fischers geht hervor, daß im Deuteroporphyrin die beiden ungesättigten Seitenketten des Hamins durch die Faulnis abgebaut worden sind, so daß das Deuteroporphyrin nurmehr zwei freie Methingruppen besitzt.

Deutero  
porphyrin

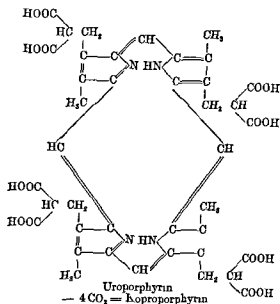
Als sog. natürliche Porphyrine bezeichnet man das Kopro- und das Uroporphyrin. Beide Porphyrine wurden durch Hans Fischer<sup>22</sup> aufgeklärt, der zeigen konnte, daß bei einem Patienten mit sog. Hamatoporphyrinurie nicht Hamatoporphyrin, sondern Uro- und Koproporphyrin ausgeschieden werden. Auf die Eigentümlichkeiten der Hamatoporphyrinurie, die man nach H. Fischer, da bei diesen Patienten kein Hamatoporphyrin ausgeschieden wird, besser „Porphyrin“ nennt, wird später noch näher einzugehen sein (s. S. 535).

Koproporphyrin,  
Uroporphyrin

Das Uroporphyrin wurde zuerst von Baumstark<sup>23</sup> und auch von Nebelthau<sup>24</sup> in amorphem Zustande isoliert und analysiert. Hammarsten<sup>25</sup> hat es in kristallisiertem Zustande in minimalen Mengen in Händen gehabt. Normaler



weise ist es im Harn nur in ganz kleinen Mengen vorhanden. Nach Sulfonalvergiftung und bei der bisher als Hamatoporphyrinurie bezeichneten Porphyrurie ist es in großen Mengen vorhanden. Während das Hamatoporphyrin das irrtümlicherweise der bei der Porphyrinurie ausgeschiedene Körper sein sollte, nur sechs Sauerstoffatome im Molekül besitzt, weist das Uroporphyrin nach den Analysen von H. Fischer 16 Sauerstoffatome auf. Nach den Untersuchungen von H. Fischer<sup>28</sup> hat das Uroporphyrin die Formel  $C_{40}H_{38}N_4O_{16}$ . Die 16 Sauerstoffatome verteilen sich auf die acht Carboxylgruppen, die im Uroporphyrin enthalten sind. Die Konstitutionsformel des Uroporphyrins konnte von H. Fischer<sup>28</sup> durch Synthese erhartet werden.



Das Bemerkenswerte des Uroporphyrins sind die acht Carboxylgruppen in den Seitenketten der Pyrrolringe. Durch die mehrfache Carboxylierung des Porphyrins in den Seitenketten wird dieser Körper harnfähig, d. h. er kann als wasserlösliches Salz ausgeschieden werden. Mit der H. Fischerschen Methode konnten Ellinger und Rieser, Abderhalden<sup>29</sup>, W. Löffler<sup>3</sup> und Garrod, W. H. Veil und H. Weiß<sup>30</sup> Uroporphyrin aus Harnen von Porphyrinuriekranken isolieren. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Uroporphyrin auch in der Tierwelt vorkommt. In den Schwungfedern der in Afrika vorkommenden Turacacarten (Helmvögel) hat Church<sup>31</sup> einen kupferhaltigen Farbstoff, das Turacin, kristallisiert und analysiert. H. Fischer und Hilger<sup>32</sup> konnten die Identität des Turacins mit dem Kupfersalz des Uroporphyrins nachweisen.

Im Harn der Porphyrinrekranken findet sich ein zweites Porphyrin, das

„Koproporphyrin“ wird. Aus diesem Grunde

gibt es Porphyrin, das schon

von H. Fischer hat es die

teht in nahen Beziehungen

„Koproporphyrin“ werden und

Uroporphyrin nur

Bedingungen

Zusammensetzung  $C_{36}H_{38}N_4O_8$ . Das Koproporphyrin

zum Uroporphyrin. H. Fischer zeigte, daß beim trocknen Erhitzen des

„Koproporphyrins“

„Koproporphyrin“ werden und

Uroporphyrin nur

Bedingungen

kommt Koproporphyrin im Harn und Kot von Vegetariern vor. Spekroskopisch wurde Koproporphyrin in der Kuhmilch nachgewiesen. Besonders bemerkenswert ist, daß es H. Fischer<sup>23</sup> und seinen Mitarbeitern gelungen ist, Koproporphyrin aus Hefe zu isolieren und zu analysieren. Unter besonderen Bedingungen treten in der Hefe große Mengen von Koproporphyrin auf. Es ist damit der Nachweis erbracht, daß auch ein so niedrig organisiertes Lebewesen den Porphyrinkern synthetisch aufbauen kann. In späteren Untersuchungen fanden H. Fischer und Hilmer<sup>24</sup> auch das primäre Auftreten von Haman in Hefereinkulturen. Es lag die Annahme nahe, daß Koproporphyrin aus dem Haman der Hefe hervorgeht. Die gleiche Annahme ist auch bei der Porphyrinurie des Menschen gemacht worden. Bis jetzt hat sich aber kein Beweis hierfür erbringen lassen. H. Fischer glaubt im Gegenteil, daß alle Beobachtungen dahin sprechen, daß Koproporphyrin primär synthetisiert wird. Die ursprüngliche Annahme H. Fischers<sup>23</sup>, daß Kopro- und Uroporphyrin beim Menschen durch Abbau des Muskelfarbstoffes entstanden, eine Vermutung, die meines Erachtens sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, hat sich leider bis jetzt nicht experimentell erweisen lassen, so daß Fischer auch beim Menschen eine synthetische

fand H. Fischer<sup>25</sup> noch ein Porphyrin mit fünf Carboxylgruppen im Harn des gleichen Porphyriepatienten. H. Fischer glaubt, daß bei Untersuchung weiterer Porphyriuriefälle sich noch mehr Porphyrine identifizieren lassen, die zwischen Uro- und Koproporphyrin stehen und sich hinsichtlich der Zahl der

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| Hämian              | $C_{34}H_{36}N_4O_4FeCl$  |
| Protoporphyrin      | } $C_{34}H_{32}N_4O_4$    |
| Ocoporphyrin        |                           |
| Hämmerers Porphyrin |                           |
| Hamatoporphyrin     |                           |
| Mesoporphyrin       | $C_{34}H_{32}N_4O_4$      |
| Porphyrinogen       | $C_{34}H_{44}N_4O_4$      |
| Ätioporphyrin       | $C_{34}H_{32}N_4$         |
| Uroporphyrin        | $C_{34}H_{32}N_4 + 8CO_2$ |
| Koproporphyrin      | $C_{34}H_{32}N_4 + 4CO_2$ |
| Mesoporphyrin       | $C_{34}H_{32}N_4 + 2CO_2$ |
| Deuteroporphyrin    | $C_{30}H_{30}N_4O_4$      |

Die dem Hamochromogen entsprechende eisenfreie Leuko  $C_{34}H_{44}N_4O_4$  ist von H. Fischer

In diesem Körper sind sowohl die Vinylgruppen der Seitenketten als auch das ungesättigte farbgebende Gruppenpaar durch Wasserstoffanlagerung abgesättigt. Das Porphyrinogen hat nicht mehr die Fähigkeit, Eisen komplex zu binden.

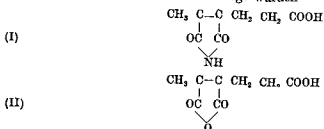
Zur Klärung des konstitutionellen Aufbaues des Hamins und der Porphyrine wurden drei chemische Methoden angewandt: die Oxydation, die Reduktion und die Einwirkung von Alkoholen.

Auf dem Wege der Oxydation kommt man vom Hamin ausgehend aus schließlich zu sauren Derivaten, die von Küster<sup>26</sup> in grundlegenden Arbeiten

Porphyrinogen

Chemische Aufspaltung des Hämins

als Imid (I) und Anhydrid (II) von substituierten Maleinsäuren erkannt und mit dem Namen Hamatinsäuren belegt wurden



Das Andydrd entsteht durch starke Oxydation des Imids unter  $\text{NH}_3$  Abspaltung Oxydiert man Mesoporphyrin so erhält man neben den Hamatin sauren die der Hamatinsäure entsprechende Base, das Methylathylmaleinimid



Reduktion

Durch Reduktion des Haminmolekuls erhält man basische und saure Spalt stücke Es entsteht ein Gemisch von Pyrrolbasen, das ursprünglich als einheit liches Hamopyrrol angesehen wurde (Nencki<sup>39</sup>, Piloty<sup>40</sup>) aber durch die Arbeiten von R Willstätter H Fischer und O Piloty als ein Gemisch verschiedener Pyrrolbasen aufgeklärt werden konnte Im Hamopyrrol sind vier Pyrrole nachgewiesen, das Hamopyrrol (I) das Kryptopyrrol (II), das Phyllopyrrol (III) und das Opsopyrrol (IV)

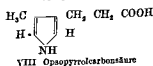
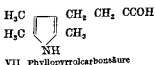
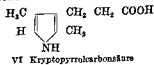
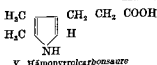
### Reduktive Spaltprodukte des Hamins

#### Hamopyrrolbasen



Neben diesem Basengemisch entsteht bei der Reduktion eine Saurefraktion in welcher die dem Hamopyrrol, Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Opsopyrrol entsprechenden Carbonsäuren aufgefunden wurden

#### Hamopyrrolsäuren



Unterwirft man diese bei der Reduktion des Haminmolekuls entstehenden Spaltstücke der Oxydation so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleimide

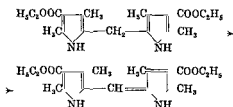
Durch diesen experimentellen Befund sind die auf den ersten Blick als verschieden imponierenden Reaktionsprodukte der oxydativen und reduktiven Spaltung des Haminmolekuls (Maleinsäureimid einerseits Pyrrole andererseits) in leicht verständliche chemische Beziehung gebracht

Aus diesen analytischen Befunden und aus der quantitativen Berechnung

geht die Meinung noch auseinander Wir haben auf S 516 die Formel von Kuster angegeben da diese Formulierung am meisten den experimentellen Tatsachen gerecht wird Einen eindeutigen Aufschluß konnte hier nur die rückläufige Synthese bringen ein Weg der von H Fischer beschritten wurde und welcher bereits zur Synthese von

Synthesen der  
Porphyrine

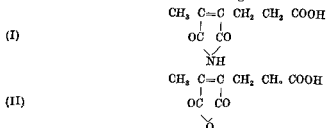
die (Colacini<sup>1</sup>) erhalten wurden stützt Nachdem es Elliot<sup>2</sup> gelungen war folgendes Di pyrrol methan mit Eisenchlorid entsprechend folgender Formel zum Di pyrrol methan zu oxydieren



wurden von Fischer und Eismayer<sup>45</sup> durch Einwirkung von Formaldehyd bzw Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole ebenfalls synthetische Methene der Pyrrolcarbonsäuren erhalten Eine wichtige Etappe in der Synthese der Porphyrine war die Beobachtung von H Fischer daß bei Einwirkung von Brom auf trisubstituierte Pyrrole bromierte Farbstoffe entstehen H Fischer und Scheyer<sup>46</sup> konnten dann zeigen daß die entstehenden Farbstoffe bromsubstituierte Di pyrrol methene sind Besonders reaktionsfähig erwiesen sich tetra substituierte Pyrrole wenn ein  $\alpha$  Substituent eine Carboxygruppe war Die Di pyrrol methen Farbstoffe geben mit Metallen Komplexsalze die aber in ihren charakteristischen spektroskopischen Erscheinungen nicht an die Porphyrine erinnern Ein besonders interessantes Methen dieser Reihe ist der von H Fischer und Scheyer<sup>47</sup> beschriebene Körper welcher vier Pyrrolkerne linear miteinander verbunden enthält H Fischer gibt an daß dieser Körper in seinen Eigenschaften Farbe Löslichkeit außerordentlich an den Gallenfarbstoff erinnert

U Atom weniger als das D Atom  
noch vier  
scher und

als Imid (I) und Anhydrid (II) von substituierten Maleinsäuren erkannt und mit dem Namen Hamatinsäuren belegt wurden



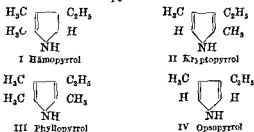
Das Anhydrid entsteht durch starke Oxydation des Imids unter  $\text{NH}_3$  Abspaltung. Oxydiert man Mesoporphyrin so erhält man neben den Hamatinsäuren die der Hamatinsäure entsprechende Base, das Methylathylmaleinimid



Reduktion

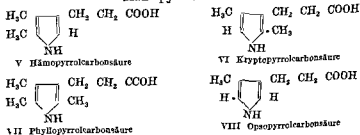
Durch Reduktion des Haminmolekuls erhält man basische und saure Spaltstücke. Es entsteht ein Gemisch von Pyrrolbasen, das ursprünglich als einheitliches Hamopyrrol angesehen wurde (Nencki<sup>39</sup>, Piloty<sup>40</sup>) aber durch die Arbeiten von R. Willstätter, H. Fischer und O. Piloty als ein Gemisch verschiedener Pyrrolbasen aufgeklärt werden konnte. Im Hamopyrrol sind vier Pyrrole nachgewiesen, das Hamopyrrol (I), das Kryptopyrrol (II), das Phyllopyrrol (III) und das Opsopyrrol (IV).

#### Reduktive Spaltprodukte des Hamins Hamopyrrolbasen



Neben diesem Basengemisch entsteht bei der Reduktion eine Säurefraktion, in welcher die dem Hamopyrrol, Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Opsopyrrol entsprechenden Carbonsäuren aufgefunden wurden.

#### Hamopyrrolsäuren



Unterwirft man diese bei der Reduktion des Häminmoleküls entstehenden Spaltstücke der Oxydation, so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleimide

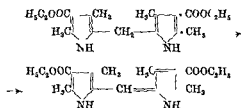
Durch diesen experimentellen Befund sind die auf den ersten Blick als verschieden unponerenden Reaktionsprodukte der oxydativen und reduktiven Spaltung des Haminmoleküls (Maleinsäureimid einerseits, Pyrrole andererseits) in leicht verständliche chemische Beziehung gebracht

der  
daß

Art, wie diese vier Pyrrolringe im Farbstoffmolekül miteinander verkettet sind, geht die Meinung noch auseinander. Wir haben auf S. 516 die Formel von Küster angegeben, da diese Formulierung am meisten den experimentellen Tatsachen gerecht wird. Einen eindeutigen Aufschluß konnte hier nur die rückläufige Synthese bringen, ein Weg, der von H. Fischer beschritten wurde, und welcher bereits zur Synthese der Porphyrine und des Hämins geführt hat.

Der synthetische Weg, den H. Fischer<sup>42</sup> ging, war folgender. Zuerst wurden die Di-pyrrolyl-methane, welche durch Einwirkung von Formaldehyd auf Pyrrole (Colaccini<sup>43</sup>) erhalten wurden, studiert. Nachdem es Piloty<sup>44</sup> gelungen war, folgendes Di-pyrrolyl-methan mit Eisenchlorid entsprechend folgender Formel zum Di-pyrrolyl-methen zu oxydieren,

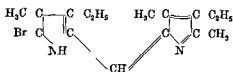
Synthese der  
Porphyrine



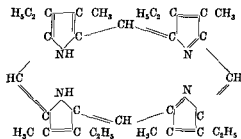
wurden von Fischer und Eismayer<sup>45</sup> durch Einwirkung von Formaldehyd bzw. Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole ebenfalls synthetische Methene der Pyrrolcarbonsäuren erhalten. Eine wichtige Etappe in der Synthese der Porphyrine war die Beobachtung von H. Fischer, daß bei Einwirkung von Brom auf trisubstituierte Pyrrole bromierte Farbstoffe entstehen. H. Fischer und Scheyer<sup>46</sup> konnten dann zeigen, daß die entstehenden Farbstoffe bromsubstituierte Di-pyrrolyl-methene sind. Besonders reaktionsfähig erwiesen sich tetra-substituierte Pyrrole, wenn ein  $\alpha$ -Substituent eine Carboxygruppe war. Die

und Scheyer<sup>47</sup> beschriebene Körper, welcher vier Pyrrolkerne linear miteinander verbunden enthält. H. Fischer gibt an, daß dieser Körper in seinen Eigenschaften, Farbe, Löslichkeit außerordentlich an den Gallenfarbstoff erinnert.

Die durch die Einwirkung von Aldehyd auf substituierte Pyrrole gewonnenen Tetra pyrrol athylene und Tetra pyrrol athane zeigten wie schon gesagt in keiner Weise die Eigenschaften der Porphyrine und ließen das charakteristische Porphyrinspektrum vermissen. Erst der weitere Ausbau der Bromreaktion auf Pyrrole verhalf H Fischer<sup>48 49</sup> zum endgültigen Erfolg zur Synthese des Atioporphyryns. H Fischer und Klarer<sup>50</sup> ließen auf Kryptopyrrol Brom einwirken und erhielten einen zweiten Körper. Versetzt man dieses gebromte Äthen mit konzentrierter Schwefelsäure so entsteht eine Substanz die das Porphyrin



spektrum gibt. Damit war die Synthese des Atioporphyryns, das der Grundkörper des Blut und Blattfarbstoff Porphyrins ist, von H Fischer vollzogen.



Atioporphyrin

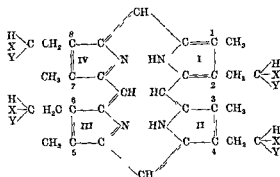
Eine zweite wichtige Synthese beruht auf dem trockenen Erhitzen oder Kochen mit Ameisensäure der Pyrrolmethan dicarbonsäuren, die H Fischer und seine Mitarbeiter zur Synthese des Iso atioporphyryns<sup>51</sup> und des Iso koproporphyrins<sup>52</sup> geführt hat.

Eine dritte Synthese führte H Fischer mit Sturm<sup>5</sup> aus, indem er auf  $\beta$ -Methyl  $\beta$ -äthyl pyrrol (Opsopyrrol) Ameisensäure bei Gegenwart von Wasserstoff Donatoren einwirken ließ und zum Atioporphyrin gelangte.

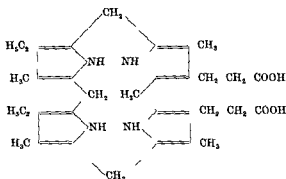
Durch diese drei wichtigen Arten der Porphyrinsynthese ist es H Fischer

gelingt, die ersten drei Porphyrine zu synthetisieren. In neuerer Zeit gelang es, das vierte Porphyrin, das Hamatoporphyrin, zu synthetisieren. Durch Abspaltung von zwei Methylgruppen im Hochvakuum und Überführung in seinen Ester gelang die Krystallisation des Protoporphyrinesters und des Deuteroporphyryns. Das Deuteroporphyrin kann nach früheren Angaben von H Fischer in Haman übergeführt werden.

H Fischer<sup>5</sup> schlägt für das Grundsystem, von dem sich alle Porphyrine ableiten, den Namen Porphin vor, numeriert die Pyrrolkerne mit I, II, III und IV, wie aus folgender Formel zu entnehmen ist, und zählt die  $\beta$ -Substituenten fortlaufend von Pyrrolkern I ab. Atioporphyrin ist dann ein 1,3,5,7-Tetramethyl 2,4,6,8-tetraäthyl porphin.



Wenn in dieser Formel X und Y durch Wasserstoff ersetzt sind, haben wir Atioporphyryn. Bedeutet X eine Carboxylgruppe und Y Wasserstoff, so sehen wir Koproporphyrin vor uns. Sind endlich X und Y durch Carboxyl ersetzt, so



Die Reihenfolge der Seitenketten ist hier natürlich noch unbewiesen, es steht lediglich fest, daß vier Methylgruppen sich auf vier Pyrrolierne verteilen.

entstehen. Auf S. 85 wurde bereits darauf hingewiesen, daß auch aus Eiweißbausteinen die Gelegenheit der Pyrrolringschließung gegeben ist. Die im Eiweiß praformierten Pyrrolidine sprechen eindeutig in dieser Richtung. Letzten Endes müssen wir aber zugeben, daß wir heute über diese wichtigste Grundfrage, aus welchen Vorstufen der Organismus seine Pyrrole für den Blutfarbstoff aufbaut, nicht beantworten können. Sicher ist nur die Tatsache, daß er Pyrrole synthetisieren kann und nicht auf die Zufuhr der im Chlorophyll enthaltenen Pyrrole angewiesen ist.



Gallenfarbstoff

Betrachten wir nun den Gallenfarbstoff, das Bilirubin, so sehen wir bereits aus der Bruttoformel  $C_{33}H_{36}O_6N_4$ , daß dieser Körper nach der Formel sehr nahe Beziehungen zu den eisenfreien Porphyrinen, und zwar zum Mesoporphyrin  $C_{34}H_{36}O_4N_4$  und Hamatoporphyrin  $C_{34}H_{38}O_6N_4$  haben mußte. Ich glaube, jeder Forscher, der einmal auf diesem Gebiete experimentell gearbeitet hat, wurde

Der Erfolg blieb bisher einem derart von Kuster - ...

nellen Beziehungen

so einfach zu sein,

schied trennt den

gibt mit Eisen keine Komplexsalze. Die Imidstickstoffe der im Gallenfarbstoff vorgebildeten Pyrrolmoleküle reagieren anders als wie bei den Porphyrinen. Eine Reihe von qualitativen Reaktionen, von denen die Fähigkeit mit Diazonium

..

mus ist (S. 526). Durch Reduktion des Bilirubins kommt man zu einer wasserstoffreicheren Verbindung  $C_{33}H_{40}O_6N_4$ , dem Mesobilirubin (H. Fischer<sup>52</sup>). Das Mesobilirubin steht im gleichen Verhältnis zum Bilirubin, wie das Mesohamin zum Hamin. In beiden Fällen sind die ungesättigten Gruppenpaare in den Seitenketten abgesättigt. Die im Hamin vorgebildeten Vinylgruppen in der Seitenkette sind also auch im Bilirubin vorhanden. Das Mesobilirubin ist in der Farbe und auch in den anderen Eigenschaften dem Bilirubin sehr ähnlich. In gleicher Weise, wie man vom Mesoporphyrin durch weitere Reduktion zum farblosen Porphyrinogen kommt, gelingt es, auch das Mesobilirubin in seine Leukoverbindung, das Mesobilirubinogen (Hemibilirubin) umzuwandeln (H. Fischer<sup>54</sup>). Das Mesobilirubinogen ist, wie H. Fischer<sup>55</sup> zeigen konnte, mit dem Urobilinogen identisch. Auf diese Beziehung soll später noch eingegangen werden.

Aus diesen Ergebnissen bei der Reduktion des Bilirubins ist ersichtlich, daß im Gallenfarbstoff die gleichen ungesättigten Gruppenpaare vorhanden sein

bilirubinogens nachgewiesen (H. Fischer).

Wie verhält sich nun das Bilirubinmolekül bei einer tiefgreifenden oxydativen und reduktiven Aufspaltung? Durch Oxydation des Bilirubins mit Chromsäure entsteht Hamatinsäure (Kuster<sup>56</sup>). Spaltet man in gleicher Weise das Mesobilirubin, so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleimund. Dieser Befund steht in vollständiger Analogie zu dem Verhalten des Hamins einerseits und des Mesohamins bzw. Mesoporphyrins andererseits bei der oxydativen Aufspaltung (H. Fischer).

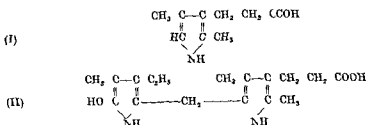
Die reduktive Aufspaltung des Bilirubinmoleküls hingegen verläuft prinzipiell verschieden von der reduktiven Aufspaltung des Blutfarbstoffes. Während wir beim Blutfarbstoff bei der Reduktion ein Gemisch von vier verschiedenen Pyrrolbasen und den entsprechenden Carbonsäuren entstehen sehen, treten bei der gleichen Reaktion beim Bilirubin überhaupt keine Pyrrolbasen auf, sondern nur zwei Säuren, von denen die eine die Kryptopyrrolcarbonsäure (I) und die

Mesobilirubin

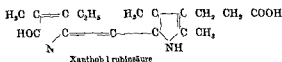
Mesobilirubinogen = Urobilinogen

Chemische Aufspaltung des Bilirubins

andere die aus zwei Pyrrolringen aufgebaute Bilrubinsäure (II) ist (Piloty und Thannhauser<sup>57</sup>, H Fischer und Rose<sup>58</sup>)



Durch gelinde Oxydation der Bilrubinsäure mit Permanganat erhielten Piloty und Thannhauser<sup>59</sup> die Xanthobilrubinsäure H Fischer und Rose<sup>60</sup> konnten diese Verbindung durch Einwirkung von Natriumalkoholat auf Bilrubin Mesobilrubin und Mesobilrubinogen darstellen. Die Xanthobilrubinsäure steht im selben Verhältnis zu ihrer Leukoverbindung der Bilrubinsäure wie das Mesoporphyrin zum Mesoporphyrinogen.



Aus dem Vergleich der Ergebnisse der oxydativen Aufspaltung des Blut und Gallenfarbstoffmolekuls ersehen wir, daß in beiden Molekülen substituierte Pyrrole und Pyrrolcarbonsäuren vorgebildet sind. Aus der Zusammensetzung

innerhalb der gleichen Größenordnung liegen. Aus dem gleichartigen Verhalten des Hamins und Bilrubins gegenüber milder Reduktion (Bildung von Mesoporphyrin einerseits und Mesobilrubin andererseits) kann man schließen, daß sowohl im Blut als auch im Gallenfarbstoff zwei ungesättigte Vinylgruppen in den Seitenketten vorhanden sind, die in beiden Farbstoffen in gleicher Weise

I  
s  
g  
g  
v

Wenn wir zusammenfassend die nach unseren bisherigen Kenntnissen gleichartigen chemischen Gruppen im Blut und Gallenfarbstoff hervorheben, so finden wir das konstitutionelle Gerüst beider Farbstoffe durch vier Pyrrolringe gebildet, an welchen in den Seitenketten zwei ungesättigte Vinylgruppen und zwei Carbonsäuren angeheftet sind. Die Pyrrolringe selbst scheinen in beiden Farbstoffen durch Kohlenstoffbrücken zusammengehalten und zwar durften

Vergleich des  
konst. mit carbon.  
Aufbaus des  
Blut- und  
Gallenfarb-  
stoffes

bei den Kohlenstoffbrücken an zwei Stellen Doppelbindungen vorhanden sein, welche durch Addition von Wasserstoffatomen die Farbstoffe (Mesoporphyrin, Mesobilirubin) in die entsprechenden Leukoverbindungen (Porphyrinogen, Mesobilirubinogen) übergehen lassen

Betrachten wir nun diejenigen Momente, durch welche sich das Bilrubin vom Blutfarbstoff unterscheidet, so müssen wir uns in erster Linie fragen, an welchem Teile des Moleküls des Blutfarbstoffes hat die Oxydation zu Bilrubin eingesetzt. Vom Hamatoporphyrin wissen wir, daß es ebensoviel Sauerstoff enthält wie das Bilrubin, und deshalb sehr oft mit dem Bilrubin in enge Relation gebracht wird. Und doch sind beide Substanzen grundverschieden. Beim Hamatoporphyrin gelingt es leicht, den Sauerstoff auf reduktivem Wege zu entfernen, im Bilrubin halten die in ihm enthaltenen Sauerstoffatome auch den energischsten Reduktionsvorgängen stand. Die Oxydation des Hämns zum Hamatoporphyrinogen erfolgt, wie die wahrscheinliche chemische Konstitution der oben angeführten Bilrubinsäure gezeigt hat. Das Vorhandensein von Hydroxylgruppen an zwei Pyrrolringen des Bilrubingerustes ist wahrscheinlich der wesentliche Unterschied zwischen den bisher bekannten Porphyrinen des Blutfarbstoffes und dem Gallenfarbstoff.

Der  
physiologisch-  
chemische Me-  
chanismus der  
Gallenfarb-  
stoffbildung

Inwieweit können nun diese Vorstellungen über den physiologischen Mechanismus der Gallenfarbstoffbildung erweitern? Obgleich eine direkte Spaltung des Blutfarbstoffes in das eisenfreie Bilrubin bisher nicht gelungen ist, erscheint nach der Erkenntnis des gleichzeitigen Aufbaues beider Farbstoffe aus vier Pyrrolringen eine tiefgreifende Spaltung des Blutfarbstoffes vor der Bilrubinbildung und ein Wiederaufbau der Spaltstücke zu Bilrubin unwahrscheinlich. Nehmen wir also eine direkte oxydative Umwandlung des Blutfarbstoffes in das eisenfreie Bilrubin an, so sehen wir, daß die Oxydation des Blutfarbstoffes im Reagensglas an einer anderen Stelle des Moleküls einsetzt wie die Oxydation im Organismus. Im Reagensglas entsteht Hamatoporphyrin, im Organismus Bilrubin. Im Organismus wird der Umbau scheinbar mit einer Oxydation an den Pyrrolkernen angefangen, vielleicht mit der Aufspaltung einer Methingruppe des cyclischen, aus vier Pyrrolkernen bestehenden Porphyrinkernes, so daß ein geradliniges Tetrapyrrol gebildet wird. Dieser Annahme widerspricht der oben angeführte parallele Entstehungsmechanismus des Porphyrinogens einerseits und des Mesobilrubins andererseits.

standnis der Bilrubinbildung wahrscheinlich, und man kann zu dem Gallenfarbstoff physiologische Zwischenprodukte zu gewinnen, die in ihren Eigenschaften ein Bindeglied zwischen beiden Körpern darstellen könnten.

Das eisenhaltige Pigment „Hämosiderin“ wurde ebenfalls als Zwischenprodukt zwischen Blut- und Gallenfarbstoff betrachtet.

Hämosiderin

Hämosiderin ist kein Blutporphyrin, sondern eine lockere Verbindung von Bilrubin mit eiweißartigen Komplexen. Jedenfalls scheint das Hämosiderin kein Bindeglied zwischen Blut- und Gallenfarbstoff zu sein.

experimentell pathologischen Forschung Von einer Seite (Naunyn, Minkowski<sup>61</sup>) wird die Leber als die alleinige Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes angesehen, von anderer Seite (Virchow<sup>62</sup>, Quincke<sup>63</sup>, Aschoff<sup>64</sup>, Eppinger<sup>65</sup>) glaubt man die Bildung von Gallenfarbstoff auch außerhalb der Leber auf Grund von experimentellen Befunden annehmen zu müssen Besonders ist es Aschoff und seine Schüler, welche die Bildung des Gallenfarbstoffes einem „System“ von Zellen zuteilen, die an vielen Stellen des Körpers anzutreffen sind, aber speziell in der Leber, im Endothel der Pfortadercapillaren (Kupffersche Sternzellen), im Reticulum der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarkes vorhanden sind — das reticuloendotheliale System Die Lehre Naunyns und Minkowskis der hepatischen Gallenfarbstoffbildung fußt auf dem Experiment, daß blutkörperchenzerstörende Gifte (Toluylendiamin, Arsenwasserstoff)

Blutungsberden goldgelbe Krystalle fand, die er Hamatoidin nannte und deren Identität mit Bilirubin von Quincke<sup>66</sup> und anderen Forschern, trotz des Widerspruchs Stadelers<sup>67</sup> angenommen wurde In neuester Zeit hat die Lehre der extrahepatischen Bilirubinbildung durch die Untersuchung von Mc Nee<sup>68</sup>, Hijmans van den Bergh<sup>69</sup> und Lepehne<sup>70</sup> neuen Boden gewonnen Mc Nee<sup>68</sup> übertrug die Methode von Quincke<sup>66</sup> auf die Untersuchung von Bilirubin und führte oben angeführt . . . . . und stellte im . . . . . fest Hijmans . . . . .

sowohl seiner Krystallform nach als auch nach den chemischen Reaktionen mit Bilirubin zu identifizieren Ich glaubte anfanglich daß das Hamatoidin keine Diazoreaktion gibt H Fischer zeigte aber, daß die Diazoreaktion zustande kommt, sobald man das Eiweiß von den Hamatoidinkrystallen durch Verdauung entfernt hat Erst wenn das Eiweiß entfernt ist, laßt sich das Hamatoidin in gleicher Weise wie das Bilirubin mit Chloroform extrahieren und gibt dann in dem Chloroformextrakt die Diazoreaktion Damit war eigentlich die Frage

originelle Operationsmethode die Leber bei Hunden zu exstirpieren (Anlegung einer umgekehrten Eckschen Fistel mit nachfolgender Leberexstirpation) Die Hunde bleiben allerdings maximal nur 36 Stunden am Leben Diese Zeit genügt,

um festzustellen, daß innerhalb dieser Periode der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes auf das 2- bis 3fache ansteigt. Die Hunde werden richtig gelb und das Serum gelbbraun. Enderlen, Thannhauser und Jenke<sup>72</sup> konnten nachweisen, daß ein Teil dieses gelben Farbstoffes nicht Bilirubin ist, sondern wahrscheinlich

Anämie auftritt. Trotz dieser Feststellung bleibt die von Mann und Magath gefundene Tatsache bestehen, daß im Blute leberloser Hunde der Bilirubin Gehalt

Große weit hinter der Gallenfarbstoffbildung in der Leber zurücksteht, ist zu zustimmen. Die Ansicht von Naunyn und Minkowski<sup>81</sup>, daß die Leber die einzige Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes ist, hat wohl eine prinzipielle Einschränkung erfahren. Man muß aber auch heute noch annehmen, daß die Hauptmenge des Gallenfarbstoffes in der Leber entsteht.

Luft

Mesobilirubinogen  
Urobilinogen.

Mesoporphyrin. Das Mesobilirubinogen hat die Zusammensetzung  $C_{33}H_{44}N_4O_6$  und kann durch Oxydation wieder in Mesobilirubin  $C_{33}H_{40}N_4O_6$  zurückverwandelt werden. Das Mesobilirubinogen wird zum Teil in den Kot und in den Urin ausgeschieden, zum Teil macht es einen Kreislauf durch, in dem es zur Resorption gelangt und wieder durch die Leber in den Darm aus-

Trotzdem können wir für den klinischen Gebrauch die Aidenz auf  $C_{33}H_{40}N_4O_6$  und in atherischen Auszügen des Kotes auf das Vorhandensein von Mesobilirubinogen (= Urobilinogen) beziehen.

Urobilin. Urobilin ist ein Oxydationsprodukt des Mesobilirubinogens (= Urobilinogens). Urobilin ist keine einheitliche Substanz. Es entsteht sekundär meistens außerhalb des Körpers durch Oxydation mit Luftsauerstoff im Harn und im Kot.

Das Schicksal  
Galle ist nach diese  
(= Urobilinogen)  
im Kot ausgeschiede

Körper verwandelt, die wir mit dem Sammelnamen „Urobilin“ bezeichnen. Ein Teil des Mesobilirubinogens (Urobilinogens) gelangt durch Resorption wieder in den intermediären Stoffwechsel und wird zum kleinsten Teil durch die Niere, zum größten Teil wieder durch die Leber in den Darm entleert. Die Angaben

Die Entstehung  
des Mesobilirubinogens.

Urobilin in den Ausscheidungen nicht nachzuweisen sind. Fromholdt und Nersesoff<sup>77</sup> haben Bilirubin, R. Fischer und Meyer Betz<sup>55</sup> Hemibilirubin bei Kranken mit Gallerverschluß per os gegeben. Sie sahen kein Urobilinogen im Urin auftreten. Aus diesen Befunden ist aber nicht zu schließen, daß keine Urobilinogenbildung stattgehabt hat, da zur Resorption von Bilirubin und Mesobilirubin die emulgierenden Stoffe der Galle gegenwärtig sein müssen. Der alte Versuch von Fr. Müller, der bei Gallerverschluß Galle gegeben und Urobilin im Harn nachgewiesen hat, bleibt in seiner Deutung bestehen. Gegen die ausschließliche enterogene Entstehung des Mesobilirubinogens sprechen die Versuche von Fischler, der bei Hunden mit kompletter Gallenfistel Urobilino-gen-ausscheidung beobachtet hat. Wir (Jonke und Thannhauser) werden zeigen, daß bei allen Gallenverschlüssen Urobilinogen im Urin nicht gebildet werden kann, so daß es durchaus möglich erscheint, daß die Urobilinogenbildung durch Bakterienwirkung zustande gekommen ist. In neueren Versuchen konnten Fischler und Ottensooser<sup>79</sup> Aldehydreaktion im Urin von Tieren mit vollständigem Gallerverschluß nach Leberparenchymschädigung nachweisen und damit neues Material für die Fischlersche Ansicht, daß Urobilinogen aus dem Darm in den Urin gelangt, liefern.

dochusverschluß vorhanden ist oder nicht, kommt nach wie vor, ausschließlich das Fehlen von Urobilinogen und Urobilinreaktion im Kot und im Urin in Frage.

Lebens zur Ausscheidung, ein wesentlicher Teil bleibt in den Organen hängen (s. S. 606). Die Methode der Wahl einen Maßstab der endogenen Blutfarbstoffbildung und des Blutfarbstoffzerfalls zu gewinnen, wäre die quantitative Bestimmung der Endprodukte dieses Stoffwechsels, die in Gestalt von Mesobilirubinogen (Urobilinogen) und Urobilin zur Ausscheidung gelangen. Derartige Untersuchungen wurden von Charnas und Eppinger<sup>80</sup>, von Brugsch und Retzlaff<sup>81</sup> durchgeführt. Diese außerordentlich mühevollen Untersuchungen haben nur geringen Wert, da die angewandten Methoden bis heute nicht gestatten,

einen Schluß über die quantitativen Verhältnisse zu ziehen. Auch die Versuche an Tieren mit kompletter Gallenfistel, die bis heute ausgeführt wurden, lassen eine eindeutige Folgerung auf die Quantität der Blutfarbstoffmengen, die täglich in Form von Bilirubin ausgeschieden werden, wegen der ungenügenden Methodik nicht zu. Für das Krankheitsproblem der endogenen Anämien und des hämolytischen Ikterus wäre es ein dringendes Bedürfnis derartige Bilanzierungen durchführen zu können, da Bilanzen sowohl über die Pathogenese als auch über den Verlauf der Krankheit wichtige Hinweise geben könnten.

## B. Störungen des Blut- und Gallenfarbstoff-Stoffwechsels.

Ort der Blutfarbstoffbildung

Nach unseren bisherigen Kenntnissen nehmen wir an, daß die roten Blutzellen beim Menschen im Knochenmark entstehen. Nach Hammar<sup>82</sup> beginnt die Blutbildung in den langen Extremitätenknochen im vierten Fetalmonat. Die hamoglobinhaltigen Zellen zu den kernlos zieht, müssen den gleichen Orten statthaben. Welche Zellen im Knochenmark für die Synthese

tens  
zur  
beste  
, be-  
ißer  
des

Bestandes, wie wir das bei Blutungen sehen, verhältnismäßig rasch wieder ergänzt werden. Blutverluste, die 30—40% betragen, werden in 16—20 Tagen wieder vollständig regeneriert. Aus dieser Tatsache kann geschlossen werden, daß die Vorstufen für die Pyrrolbildung ständig im Organismus vorhanden sein müssen und deshalb als Vorstufen nur Eiweißbausteine oder Fettsäuren in Frage kommen können.

Anämien

Für das Zustandekommen einer Hamoglobinnarmut, die man klinisch mit dem Sammelnamen „Anämie“ bezeichnet, können zweierlei Ursachen in Frage kommen: 1. eine ungenügende Blutfarbstoffbildung und 2. ein übermäßiger Abbau von Blutfarbstoff, d. h. ein vorzeitiges Zugrundegehen von roten Blutkörperchen.

Chlorose

Zu der ersten Gruppe rechnet man die Chlorose und die Biermersche oder perniziöse Anämie. Als Chlorose bezeichnet man eine Hamoglobinnarmut, die sich im Pubertätsalter entwickelt. Bei diesem Krankheitszustand ist die Zahl der roten Blutkörperchen normal oder vermindert, der Hamoglobingehalt aber stärker herabgesetzt als es der Verminderung der roten Blutkörperchen entspricht. Der sog. Farbindex ist kleiner als eins. Die klinischen Zeichen

geleistet werden kann.

Das Krankheitsbild der Chlorose ist immer seltener geworden, da durch die besseren Untersuchungsmethoden die Ursachen der Blutarmut immer mehr in Krankheiten anderer Organe und Systeme gefunden werden. Tuberkulose Er

funktion der Geschlechtsdrüsen in Zusammenhang zu bringen (v Noorden<sup>82</sup>) Zweifellos durften endokrine Beziehungen zwischen Geschlechtsdrüse und Blutfarbstoffbildung bestehen. Wir sind aber weder über das Inkret, noch über den Mechanismus dieser Beziehungen unterrichtet. Es scheint sogar zweifelhaft ob der inkretorische Apparat, welcher mit der Blutfarbstoffbildung in Zusammenhang steht, direkt in den Geschlechtsdrüsen zu suchen ist oder ob ein bisher unbekannter inkretorischer Apparat die Blutfarbstoffneubildung überwacht und dieser nur in sekundärer Abhängigkeit von anderen endokrinen Drüsen und so auch von der Geschlechtsdrüse steht. Für diese Ansicht würde die Beobachtung sprechen, daß wir bei sichergestellten endokrinen Erkrankungen (Hypo

vorliegt, im dem Sinne, daß zu wenig Eisen vorhanden wäre, ist nicht richtig, obwohl mit der Eisentherapie gerade bei der Chlorose gute Erfolge erzielt werden. Man kann nur sagen, daß es sicher zu sein scheint, daß endokrine Beziehungen zur Blutfarbstoffneubildung bestehen, und daß gewisse Anämien vom Typus der Chlorose auf dieser Grundlage entstehen.

Eine Insuffizienz der Blutfarbstoffbildung im weitesten Maße finden wir bei der Biermerschen<sup>83</sup> oder perniziösen Anämie. Im Gegensatz zur Chlorose ist hier immer gleichlaufend mit der ungenügenden Farbstoffbildung eine verminderte Zahl von roten Blutkörperchen vorhanden. Das einzelne rote Blutkörperchen hat genügenden Farbstoff, es hat sogar meistens mehr Farbstoff als das normale rote Blutkörperchen, der Farbeindex ist größer als eins. Jedoch ist die Zahl der roten Blutkörperchen bei der Biermerschen Anämie so außerordentlich gering, daß der Gesamtgehalt an kreisendem Blutfarbstoff manchmal weniger als ein Fünftel der normalen Hämoglobinemenge beträgt. Charakteristisch für die Biermersche Anämie ist das Auftreten großer, kernhaltiger Blutkörperchen, besonders der embryonalen, kernhaltigen Form der roten Blutkörperchen, der Megaloblasten.

Die Biermersche Anämie geht noch mit besonderen Allgemeinsymptomen einher: Atrophie und Entzündungen der Zungenschleimhaut (Hunter<sup>84</sup>, Müller) Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut, Achylie, Durchfälle und degenerativen Erscheinungen am Zentralnervensystem (funkuläre Erkrankungen hauptsächlich des Hinterstranges). Manchmal wird bei der Biermerschen Anämie eine nicht unbedeutende Milzvergrößerung gefunden.

Die Anschauungen über die Ursache des verminderten Farbstoffgehaltes und der verminderten Erythrocytenzahl bei der Biermerschen Anämie sind bisher nicht einheitlich gewesen. Martius<sup>85</sup> und seine Schüler glauben an eine mehr oder minder

Perniziöse  
Anämie  
(Biermer)

auch unter diesen Autoren wieder Unklarheit, ob die Toxinwirkung primär das Knochenmark schädigt und dadurch die Blutfarbstoffbildung hinführt oder ob die toxische Einwirkung mehr oder minder die Peripherie betrifft, d. h. die



jeningen Organe, welche die Auflösung der roten Blutkörperchen besorgen. Ehrlich, Nageli, Hirschfeld<sup>87</sup> halten die Erkrankung des Knochenmarkes für das Wesentliche, den Untergang der Erythrocyten als Folge einer abnormen Bildung hinfälliger Erythrocyten. v. Noorden, Eppinger, Morawitz und Zadek<sup>87</sup> glauben auf die überwiegende Bedeutung der peripheren Hamolyse hinweisen zu können. Sie führen mit Recht die Remissionen als Begründung ihrer Auffassung an. Man kann auch die außerordentlich starke Eisenablagerung in der Leber für einen vermehrten Untergang von Erythrocyten heranziehen. Hier besteht eine Brücke zur Ätiologie des hamolytischen Ikterus. Da aber die perniziöse Anämie wesentlich verschieden vom hamolytischen Ikterus ist, wird man als Ätiologie allein die gesteigerte periphere Hamolyse nicht gelten lassen können und auf eine gleichzeitige, vielleicht durch die gleiche Ursache bewirkte Schädigung des Knochenmarkes zurückgreifen müssen. Ein neues Gesicht hat die Frage nach der Ätiologie der perniziösen Anämie durch die Untersuchungen der amerikanischen Forscher Minot und Murphy<sup>88</sup> und Mitarbeitern bekommen, welche die schon seit alters her bekannte Tatsache, daß Leberverfütterung günstig auf Anämien einwirke, eine konkrete Grundlage gaben. Diesen Forschern ist es gelungen, aus tierischen Lebern einen wäßrigen, eiweißfreien Extrakt herzustellen, dessen Gabe Blutfarbstoff und Blutkörperchenbildung nahezu wieder auf ein normales Maß zurückführt. Der gleiche Effekt wird auch durch die Verfütterung von roher und leicht angebratener Leber erzielt. Durch langes Kochen verliert die Leber einen großen Teil ihrer Wirksamkeit. Es ist bisher nicht gelungen, diese wirksame Substanz analytisch klarzustellen, obwohl die amerikanischen Forscher<sup>89</sup> ein Präparat in Händen hatten, das zwar nicht kristallisiert, aber einer Analyse zugänglich war. Die Analysen ergaben einen Stickstoffgehalt von ca. 19%. Die Autoren schließen aus dem hohen N-Gehalt, daß die Substanz eine Stickstoffbase oder ein Polypeptid sein müsse.

Aus diesen Analysen kann man leider noch gar nichts schließen, da man nicht weiß, inwieweit der wirksame Körper nicht in ganz geringen Mengen einer wirksamen Substanz fest anhaftet, wie wir das mit dem Ergosterin erlebt haben. Wir wissen über die Natur dieses Leberstoffes nicht, ob er ein bestimmter organischer Körper mit bestimmter Struktur oder ob er ein Vitamin oder ein Enzym ist. Wir haben auch bisher noch keine bestimmte Vorstellung über den Mechanismus der Wirkung dieses Leberstoffes. Die Unbeständigkeit gegen hohe Temperaturen sagt weder in der einen noch in der anderen Hinsicht etwas aus. Es gelingt bei fast allen Kranken mit perniziöser Anämie, durch diesen Leberstoff Remissionen zu erzwingen. Inwieweit Dauerheilungen möglich sind, läßt sich bei der kurzen Spanne Zeit, die wir über dieses Mittel verfügen, nichts aussagen. Zwei Erfahrungen mit der Therapie des Leberstoffes scheinen bemerkenswert. Der Leberstoff wirkt auf eine ganz kleine Zahl Kranker mit perniziöser Anämie nicht ein (eigene Beobachtungen). Vielleicht hat die perniziöse Anämie bei diesen Kranken eine andere Ursache. Es wäre möglich, auf diese Weise ätiologisch zu differenzieren. — Auf die degenerativen Erscheinungen im Zentralnervensystem hat die Lebertherapie, entgegen den Angaben von Weissacker und Lottig<sup>90</sup>, nach unseren Erfahrungen keinen Einfluß. Wir sahen Kranke hinsichtlich des Blutbildes nahezu vollständig gebessert und im Verlauf der Behandlung nervöse Erscheinungen hinzutreten. Diese Beobachtung spricht sehr im Sinne einer Giftwirkung, wobei der durch das Toxin bedingte Ausfall des Leberstoffes durch exogene Zufuhr ersetzt werden kann und die Blutneubildung durch die Ersatztherapie wieder angeregt wird. Eine der Leberschädigung parallele gehende Toxinwirkung auf das Zentralnervensystem kann durch eine Leberersatztherapie nicht beeinflußt werden.

In neuester Zeit berichtet von den Velden und Nipperdey<sup>91</sup> sowie Milzstoff

gekommen ist

Ein ähnliches Krankheitsbild wie die Biermersche Anämie wird durch den Bothriocephalus latus erzeugt (Schaumann<sup>92</sup> Tallqvist<sup>94</sup>). Die Leibes- Bothriocephalusanämie  
substanz des Bothriocephalus enthält hamolytisch wirkende Substanzen Tall

erzeugen konnten. Es ist wohl einleuchtend, daß es andere Stoffe sind, welche die Bothriocephalusanämie hervorrufen. Bisher glaubte man, daß diese Giftstoffe des Bothriocephalus das Knochenmark schädigen und dadurch die Anämie hervorrufen. Nach den oben dargelegten Anschauungen über den Mechanismus der Wirkung des Leberstoffes kann auch die Bothriocephalusanämie in ihrem Mechanismus ähnlich sein. Erfahrungen über die Heilung der Bothriocephalusanämie durch Leberstoff liegen nicht vor; sie waren aus theoretischen Gründen sehr wünschenswert. Praktisch verschwindet die Anämie, wenn der Wurm entfernt ist.

Eine Anämie, die durch vermehrtes Zugrundegehen von roten Blutkörperchen zustande kommt, ist die Anämie bei hamolytischem Ikterus. Diese Krankheit ist charakterisiert durch einen leichten Ikterus ohne Bilirubinurie, durch zeitweise Cholangien mit starken Schmerzparoxysmen und durch einen mittelgroßen Anämie bei hamolytischem Ikterus

Kochsalzlosung beginnt. Damitunter das Blutbild mit dem der perniziösen Anämie außerordentlich ähnlich sein kann, gilt die Resistenzveränderung gegen hypotonische Kochsalzlosung als differentialdiagnostisches Merkmal. Man unterscheidet eine hereditär bedingte Form (Typus Minkowski) und eine erworbene Form (Typus Hayem). Eppinger<sup>93</sup> führt die Anämie bei dem hamolytischen Ikterus auf eine Überfunktion der Milz zurück (Hypersplenie). In der Milz erlitten nach Eppinger<sup>93</sup> die Erythrocyten, die durch die ungebähten Blutreservoirs gehen, eine Stigmatisierung, der zufolge sie in der Leber zugrunde gehen. Bei einer Überfunktion der Milz kommen mehr derartig stigmatisierte Blutkörperchen in den Kreislauf; es kommt zum vermehrten Untergang von Blutkörperchen und zur Anämie. Die neueren oben angeführten Untersuchungen über einen Milzstoff lassen diese Hypothese Eppingers verständlich erscheinen. Im Gegensatz zu Eppinger steht die Auffassung von Nageli<sup>96</sup>, der den erblichen hamolytischen Ikterus als Mutationsercheinung

nung der roten Blutkörperchen auffaßt. Nageli erklärt die Kleinheit der roten Blutkörperchen und ihre verringerte Resistenz als eine durch Mutation entstandene neue Erbeigenschaft, die als Dominante weiter vererbbar ist (Meulen-gracht<sup>87</sup>). Die Ansicht Nagelis ist unserer Auffassung nach sehr leicht mit den Ideen Eppingers vereinbar. Die durch Mutation hervorgerufenen neuen Erbeigenschaften lassen die roten Blutkörperchen durch eine verstärkte Milzwirkung leichter zerfallen als normal. Wahrscheinlich wirken beide Momente zusammen. Es wäre aber auch verständlich, wenn einmal mehr das eine Moment (Hypersplenie) in anderen Fällen mehr das andere Moment (verringerte Widerstandsfähigkeit gegen physiologische endogene Vorgänge) atologisch für die Anämie des hamolytischen Ikterus ausschlaggebend ist. Sicherlich ist die Anämie des hamolytischen Ikterus der Typus derjenigen Anämien, welche durch einen vermehrten Untergang von roten Blutkörperchen außerhalb des Knochenmarks zustande kommen.

Als hamolytische Anämie sensu strictiori bezeichnet man alle diejenigen Anämien, bei welchen Infektionserreger die roten Blutkörperchen schädigen. Jede septische Erkrankung, aber ganz besonders der Streptokokkus viridans, vermag eine derartige Anämie herbeizuführen. In gewissem Sinne gehört auch die Malaria, die Lues ebenso wie die chemisch charakterisierten Blutgifte (Hydrazin, Toluyldiamin usw.), die ein vermehrtes Zugrundegehen der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn bewirken, hierher.

In allen diesen Fällen findet man eine außerordentlich starke Ablagerung von Eisen in der Leber und Milz, aber auch in anderen Organen. Diese Eisenablagerungen in den Organen hat man Häm siderosis genannt. Die Pathologen nahmen an, daß das Hämosiderin ein eisenhaltiger Farbstoff sei, der sich noch

#### Erythrämie

Dieser Krankheitsgruppe, die charakterisiert ist durch einen verringerten Bestand an Blutfarbstoff, steht eine andere, weit seltenere gegenüber, bei der wir einen vermehrten Bestand an Blutfarbstoff haben. Die Erythramie, eine vermehrte Anzahl von roten Blutkörperchen (Erythrocytose), findet sich bei einer Reihe von Zuständen, die einen erhöhten Sauerstofftransport verlangen (Herzkrankheiten, Aufenthalt in Höhenklimate). Eine richtige Erythramie, aber mit stark vermehrter Zahl von roten Blutkörperchen und stark vermehrtem Hämoglobingehalt, ist ein einheitliches klinisches Krankheitsbild. In Analogie zu den Anämien könnte dieses Bild durch eine vermehrte Blutneubildung oder durch einen verminderten Blutzerfall verursacht sein. Aus den vorliegenden anatomischen Untersuchungen läßt sich vorläufig nur mit Sicherheit eine Ursache des von Vaquez<sup>101</sup> zum erstenmal beschriebenen Krankheitsbildes feststellen: Die Überfunktion des Knochenmarks. In allen Röhrenknochen wird bei dieser Erkrankung eine vermehrte Anzahl von roten Blutkörperchen gebildet. Die Zunahme des Hämoglobins geht meistens parallel der Zunahme der roten Blutkörperchen, so daß der Farbeindex sich nicht wesentlich ändert. Die Gesamtmenge des Blutes soll vergrößert sein, so daß durch die vermehrte Zahl von roten Blutkörperchen eine Eindickung des Blutes nur in geringem Maße statthat. Nach Eppinger<sup>65</sup> findet sich bei der richtigen Polycythemia rubra keine vermehrte Urobilinausscheidung. Eppinger nimmt an, daß die Ursache der Erkrankung in einer verminderten Zerstörung der roten Blutkörperchen zu suchen ist. Gegen



bezeichnet) Stokvis<sup>108</sup> Garrod<sup>109</sup>, Snapper<sup>110</sup> desgleichen auch im Mekonium

Über die Vorstufen der Porphyrine bei Porphyrinurie können nur hypothetische Angaben gemacht werden. Man hat an das Muskelhamoglobin gedacht. Auch der Gallenfarbstoff ist meiner Ansicht nach mit Unrecht als Muttersubstanz in Frage gezogen worden (Gallenfarbstoff ist kein Porphyrin mehr). Es besteht auch die Möglichkeit, daß die Porphyrine der Porphyrinurie aus synthetischen Vorgängen im Organismus resultieren. Die Annahme, daß Uroporphyrin seine Entstehung der Tätigkeit von Darmbakterien verdankt, beruht auf Untersuchungen von Snapper<sup>111</sup> und von Schumm<sup>112</sup>, die beide gefunden haben, daß nach Blutzufuhr sowohl im Stuhl als auch im Harn Porphyrine (Kammerers [= Proto]porphyrin!) auftreten. Es scheint mir nicht recht wahrscheinlich, daß Darmbakterien eine Carboxylierung machen können, wenigstens sind Analogievorgänge bisher nicht bekannt. Die Möglichkeit, daß das Uroporphyrin mit seinen vier Carboxylgruppen durch resorbiertes im Darm entstandenes Koproporphyrin im intermediären Stoffwechsel entsteht, erscheint auf erste ganz einleuchtend, hat aber immer die sehr unwahrscheinliche Entstehung des Kotporphyrins mit seinen vier Carboxylgruppen im Darm zur Voraussetzung. Wahrscheinlich sind Kot und Urin nur die Ausscheidungsorte der intermediär entstehenden Porphyrine bei Porphyrinurie. Bis heute kann man über die Vorstufen nur Hypothesen äußern.

Der Nachweis der Porphyrine geschieht am besten in der Weise, daß man das Koproporphyrin aus dem mit Eisessig angesäuerten Harn mit Äther ausschüttelt. Die alte Methode, ein Phosphatniederschlag des Uroporphyrins zu erzeugen, den Phosphatniederschlag wieder aufzulösen und zu spektroskopieren, ist nicht so schön und eindeutig wie die Eisessigmethode H. Fischers. Die qualitative Probe von Langecker<sup>113</sup> ist außerordentlich empfindlich, meiner

Älkohol 2 Teile Salzsäure) gut verrieben und auf dem Wasserbad 3 Minuten ausgezogen. Das Filtrat wird am besten vor einer Bogenlampe oder einem anderen an ultravioletten Strahlen reichem Licht auf Fluoreszenz geprüft. Das Porphyrin zeigt eine tiefrote Fluoreszenz.

Bei schwachen Porphyrinurien kann der Harn mit vollständig normaler Farbe entleert werden. Erst beim Stehen am Licht und beim Zutritt von Sauerstoff wird er intensiv rot. In diesen Fällen wird nur Porphyrinogen ausgeschieden, das sich erst an der Luft in Porphyrin umwandelt. Besonders hervorzuheben ist noch, daß die Harnen der Porphyrinuriekranken starke Aldehydreaktion zeigen, die auch nach langem Stehen noch beständig ist. Die Aldehydreaktion bei Porphyrinuriekranken wird durch die Porphyrine selbst verursacht. Bei normalen Harnen, die Aldehydreaktionen geben, verschwindet die Aldehydreaktion und Urobilinreaktion tritt auf. Im Gegensatz hierzu verschwindet die Aldehydreaktion im Porphyrinurieurin nicht; es tritt auch keine der verschwindenden Aldehydreaktion entsprechende richtige Urobilinbildung ein. Allerdings sehen wir in dem Harn von Porphyrinuriekranken noch andere Farbstoffe auftreten. Gunther<sup>114</sup> nennt einen dieser Farbstoffe, der eine besonders dunkle bis schwarze Farbe hat, Urofuscin. H. Fischer<sup>115</sup> erklärt die Entstehung dieser Farbstoffe aus einer Verharzung des Porphyrinogens, welches nur zum kleinen Teil in den reinen Farbstoff übergeht und zum größeren Teil verharzende Farbstoffgemische liefert. Derartige Beobachtungen konnte Jenke an meiner Klinik machen. Bei

einem Kranken der bloß minimale Mengen richtiges Koproporphyrin ausschied bildeten sich ständig aus einem stark Aldehydreaktion gebenden Körper derartige verharzende dunkle Farbstoffe

H Fischer und Meyer Betz<sup>118</sup> verfütterten 0,5 g richtiges Hamatoporphyrin beim Menschen. Sie konnten im Urin keine Spur von Porphyrinen nachweisen; dagegen war der Stuhl am folgenden Tage intensiv rot gefärbt. Welches Porphyrin im Kot ausgeschieden wurde, geben die Autoren nicht an. Sie fanden lediglich das Hamatoporphyrinspektrum im salzsauren alkoholischen Extrakt. Fischer verfütterte 0,06 g Uroporphyrin, das nicht resorbiert wurde und nicht in den Urin überging, sondern im Kot wiedergefunden wurde. Die Porphyrine widerstehen der Darmfaulnis und Fleischfaulnis *in vitro*.

Verhalten der  
Porphyrine im  
Stoffwechsel.

verwendeten näher hingewiesen Uroporphyrin wird nach H. Fischer<sup>117</sup> bei subcutaner Gabe vollständig in den Urin ausgeschieden Koproporphyrin bei subcutaner Injektion bei Kaninchen und Mäusen hauptsächlich in den Kot. O. Neubauer<sup>118</sup>, H. Fischer und Meyer Betz<sup>119</sup> zeigten daß im Gegensatz hierzu richtiges Hamatoporphyrin in die Gallenblase wandert. Meyer Betz<sup>120</sup>

porphyrin Uroporphyrin und andere Porphyrine physiologische Zwischenprodukte des normalen Abbaues des Blutfarbstoffes zum Gallenfarbstoff sind. Es ist

chemische Einwirkungen außerhalb des Körpers entsteht nie aber im Organismus selbst. Die irritische Ang. ist also eine *ex* Ang.

11. Alischeis und die bei der Eorphytinurie zur Ausscheidung gelingenden Körper kein Hamatoporphyrin sind praktisch bedeutungslos geworden sind

Hausmann<sup>12</sup> hat wohl als erster auf die photosensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins hingewiesen. Porphyrine gehören werden unter leuchtend indem sie einfällende anderer Brechbarkeit umwandeln eine bestimmte chemische Konstitution gebunden. Im Tier und Pflanzenreich sind fluoreszierende Stoffe weit verbreitet. Sie wirken als optische Sensibilisatoren in der Sonne daß Stellen die intensiver Bestrahlung ausgesetzt werden eine Veränderung im Zellstoffwechsel zeigen. Bei der Injektion von richtigem Hamatoporphyrin tritt bei Mäusen Lichtscheu, Rotung der Haut, besonders der

Phosphorsalz-  
e rung d reh  
l on d n m.

unbehaarten Teile, Ödem, starkes Jucken und Brennen, das durch Beißen und Kratzen der Tiere bemerkbar wird, auf. Bei fortgesetzter Belichtung sterben die Tiere. Bringt man die Tiere rechtzeitig ins Dunkle, so verschwinden die Erscheinungen. Durch die rechtzeitige Einbringung ins Dunkle, so verschwinden die Erscheinungen. Durch die rechtzeitige Einbringung ins Dunkle, so verschwinden die Erscheinungen.

an das Licht kann man bei erzielen, die mit Enthaarung

einhergeht. Das Mesoporphyrin zeigt nicht die photosensibilisierende Fähigkeit des Hamatoporphyrins. In einem heroischen Selbstversuch prüfte mein leider im Kriege gefallener Junik, Meyer-Betz<sup>120</sup>, die sensibilisierende

er 0.2 g Hamatoporphyrin sich selbst aus, indem er 300 ccm physiologischer Kochsalzlosung verdünnt, sich intravenös injizierte. Während der Injektion dieser

auf, die noch

strahlten. Ein

nach der Injektion

oberflächliche

oberflächliche Nekrose der bestrahlten Hautstelle, Bildung eines schwarzen Schorfes und nach 3 Wochen ein tiefgreifendes Ulcus, welches im Laufe von mehreren Wochen allmählich unter

essanter waren die Ergebnisse der

nach der Injektion schon 10 Minute

und Gesicht eine starke Rotung und Schwellung auf, am folgenden Tage war das rechte Auge geschwollen.

Kein Fieber. Nach drei Tagen tritt an mehreren Stellen (besonders Stirn, Lippen) Abhebung der Epidermis, seröse Exsudation, Borkenbildung ein, allmähliche

Injektion war keine Sensibilisierung mehr nachweisbar außer einer vermehrten

1

2

das Uroporphyrin, das starkst wirksamste ist und mit der Injektion von Uroporphyrin die schwersten Erscheinungen ausgelöst werden können, während

venöse Hyperämie der inneren Organe, Ödem der Cutis und Subcutis mit Leukocytenanhäufung (Hausmann). Capillarblutungen in fast allen Organen (Adler). Gunther<sup>114</sup> wies bei den seziierten Tieren Veränderungen im Magen-Darm-Kanal nach: Dilatation des Magens und stärkste Kontraktion des Dickdarmes.

Die experimentell gefundenen photosensibilisierenden Eigenschaften der Porphyrine haben praktisch nur insofern Bedeutung erlangt als man dadurch die klinischen Symptome der Lichtüberempfindlichkeit bei manchen Porphyrinurien ranken experimentell nachahmen konnte

Bei der Beschreibung der klinischen Erscheinungen der Porphyrinurien folgen wir der Einteilung die Gunther<sup>114</sup> in seiner Abhandlung über das Hamatoporphyrin gibt. Wir gebrauchen hierbei nicht mehr den Namen Hamatoporphyrinurie sondern Porphyrinurie da das Hamatoporphyrin mit den Porphyrinurien weder ätiologisch noch im Stoffwechsel etwas zu tun hat. Gunther unterscheidet chronische Formen und akute Formen. Die chronischen Formen sind die klassischen Formen der Porphyrinurien. Bei diesen Formen steht im Vordergrund der Erscheinung die photodynamische und toxische Wirkung der im Stoffwechsel gebildeten Porphyrine. Bei den chronischen Formen und die Magen-Darm-Symptome kaum vorhanden. Zweifellos kann bei diesen chronischen Formen der Porphyrinurien nicht alles Porphyrin ausgeschieden werden so daß es zu einer Retention von Uroporphyrin in den Geweben kommt welches die zerstörenden photodynamischen Wirkungen auslöst. Bei den chronischen Formen unterscheidet Gunther eine Porphyrinuria congenita und eine Porphyrinuria chronica. Im Gegensatz zu diesen angeborenen und chronisch

Klinische  
Erscheinungen  
der  
Porphyrinurie

beobachtet werden. In besonders schweren Fällen der akuten Porphyrinurien sind polyneuritisähnliche Störungen ja selbst die Symptome der ascendierenden Spinalparalyse beschrieben worden. Ätiologisch trennt Gunther die Porphyrinuria acuta mit unbekannter Ätiologie von der Porphyrinuria acuta toxica mit bekannter Ätiologie (Sulfonal, Trional, Blei, Typhus) ab.

Die kongenitale Porphyrinurie ist eine Krankheit die sich bereits in den Kindertagen beobachtet. Die kongenitale Porphyrinurie congenita

familiäres Auftreten beobachtet. Aus eigener Beobachtung kenne ich nur den Fall Gunther<sup>122</sup> oder wie er später geheißen wurde den Fall Petry. Ich sah den Kranken kurze Zeit mit H. Fischer in der Müllerschen Klinik und durfte ihn später während seines langen Aufenthaltes in der v. Rombergschen Klinik wiederholt sehen.

Die in fröherster Kindheit auftretenden Hauteruptionen welche das Gesicht und die Hände befallen wiederholen sich meistens jährlich in Anfällen. Im Falle Gunther-Petry war dies vom 1 bis 18 Lebensjahre hindurch der Fall. Es können aber auch jahrelange Remissionen ohne besonderen Lichtschutz vorkommen (Fall Schultz-Mosler<sup>121</sup>). Die Zeit zwischen Bestrahlung und Blaseneruption hängt von der Stärke der Bestrahlung ab. Im Frühjahr längere Zwischenzeit im Sommer kürzeste Zwischenzeit. Die Blasen erreichen Markstückgröße und sind mit serösem gelegentlich auch blutig-serösem Inhalt prall gefüllt. Sie können im weiteren Verlauf vereitern so daß tiefe Wunden entstehen die als Narben sichtbar bleiben. Bei der Vereiterung ist meistens Fieber vorhanden. Die Narbenbildung kann zu schweren Verstümmelungen an den Händen führen. Es werden hierbei nicht nur die Haut sondern auch das periartikuläre Gewebe und das knöcherne Skelet sowie an Nase und Ohren die



Knorpel in Mitleidenschaft gezogen. Die Verstümmelungen im Falle Petry sind so schwer gewesen, daß das Gesicht überhaupt keine Nase mehr zeigte. Die Oberlippe war vollständig narbig geschrumpft, so daß der Mund ständig offen stand. Zahnfleisch und Schneidezähne wie bei einem Totenschädel bloß lagen. Es nimmt einen nicht wunder, wenn Unkundige derartige Verstümmelungen als Lepra ansehen. Bemerkenswert ist, daß sowohl die Conjunctiva wie die Cornea ebenfalls durch die Belichtung leiden, Blasenbildung zeigen und unter schweren Narbenbildungen verstümmelt werden. In diesen Narben ist eine starke, dunkelbraune Pigmentation zu sehen. Diese braunen Pigmente finden sich auch in den Knochen, Muskeln und Sehnen. Durch die Untersuchungen von Borst und Königsdorffer<sup>12a</sup> sind diese Stoffe mit dem Harnporphyrin identifiziert worden. Organveränderungen finden sich keine, es sei denn, daß



Abb. 81. Fall Petry. Kongenital Porphyrinurie. Aufgenommen von Prof. J. Mayer. Hautklinik Marburg.

man die im Falle Schultz Mosler und Gunther Petry festgestellte Milzvergrößerung als zu der Porphyrinurie gehörige Organveränderungen zählen.

später noch außerordentlich verschlimmerte (25% Hämoglobin 13 Millionen rote Blutkörperchen) (Weiß<sup>126a</sup>) ist wohl auf den vorhandenen chronischen Infekt zurückzuführen. Bei der kongenitalen Form finden sich primär keine Erscheinungen vom Nervensystem. Die Veränderungen der Sensibilität und des Temperatursinnes sind nach den Angaben der Beobachter wohl mit den sekundär entstandenen Verstümmelungen zu erklären.

Der Zusammenhang der Krankheitserscheinungen mit der intermediären Porphyrinbildung ist durch die oben angeführten Experimente der Photosensibilisierung mit Urinporphyrin und dem dadurch ausgelosten, schweren Krank-

heitsbulde beim Tiere bewiesen. Vollständig unklar ist aber, auf welche Weise die krankheitserzeugende Bildung von Uro und Koproporphyrin zustande kommt. Bei der kongenitalen Form ist der auslösende Mechanismus noch viel unklarer als bei der akuten, toxischen Form, bei welcher wir wenigstens gewisse exogene Schädigungen haben, die wir als Ursache ansprechen können.

Bemerkenswert ist, daß auch Porphyrinkrankheiten bei den Tieren vorkommen. Hier wurden sie als Osteohämochromatosen beschrieben, wobei besonders auf die mahagonibraune Verfärbung der Knochen hingewiesen wurde. Die pathologische Anatomie bei der Porphyrinuria congenita wurde durch die Autopsie des Falles Petry, der an einer durch die Sekundärinfektion hervorgerufenen septischen Erkrankung zugrunde ging, gefordert. Borst und Königsdörffer<sup>125</sup> legten ihre Beobachtungen in einer Monographie nieder, aus der nur zitiert sei, daß die Porphyrinablagerung in allen Organen gefunden wurde.

Porphyria  
krankheiten bei  
Tieren (Osteo-  
hämochroma-  
tose)

ht Von Therapie und  
wirkung Prophylaxe  
und sie  
absorbieren

bieren, besonders rote Schminken oder Salben, welche die Lichtstrahlen in ihrer Wellenlänge und damit in ihrer Wirksamkeit verändern (Chininbisulfat, Aesculin) werden in dicken Schichten auf die der Lichtwirkung ausgesetzten Hautstellen aufgetragen.

Gunther<sup>124</sup> beschrieb bis zum Jahre 1912 14 derartige Fälle, die zum großen Teil in England beobachtet wurden (Garrod<sup>127</sup>, Ranking und Parlington<sup>128</sup>). In letzter Zeit hat sich die Zahl der Fälle stark vermehrt (Gunther<sup>129</sup>, Snapper<sup>130</sup>, Barker und Estes<sup>131</sup>, Bostroem<sup>132</sup>, Löffler<sup>133</sup>, Veil und Weiß<sup>134</sup>, Grund<sup>135</sup>, Hijmans van den Bergh). Es ist zweifellos, daß bei besserer Beobachtung die Zahl der akuten und toxischen Porphyrinurien noch mehr ansteigen wird. Bei den akuten Porphyrinurien steht der enterale Symptomenkomplex: Leibschmerzen, Erbrechen und Obstipation in dem Vordergrund. Gleichzeitig mit diesen Symptomen tritt anfallsweise die Dunkelfärbung des Harns auf. Eine Lichtüberempfindlichkeit auch in Zeiten des Anfalls besteht nicht. Die Schmerzen im Bauch sitzen meistens in der Nabelgegend. Sie können aber auch so diffus geäußert werden, daß sowohl der Verdacht auf akute Blinddarmentzündung als auch auf Steinkolikalen wachgerufen wird. Bei zwei Kranken, bei denen zuerst eine akute Blinddarmentzündung, dann erst die richtige Diagnose: Ileus wurde von Gunther<sup>129</sup>, Barker und Estes<sup>131</sup> geäußert, bis die Urinfarbe die Diagnose brachte. Röntgenologisch wurden durch Gunther und Abmann<sup>136</sup> die ersten Kontrollen der Darmerscheinungen gemacht. Es zeigte sich eine hochgradige atonische Erweiterung des Magens und Duodenums, das Ileum ist spastisch kontrahiert. Zwischen tonischem und spastischem Darm besteht eine scharfe Grenze. Meteorismus tritt auf.

Porphyria  
acuta

die Zeichen einer akuten Polyneuritis anschließen, die sogar manchmal nach der Art einer aufsteigenden Landry'schen Paralyse verlaufen. Diese schlimmen

Komplikationen sind nur bei einigen Fällen beschrieben. Die neurohistologischen Befunde (Bostroem<sup>132</sup> Grund<sup>135</sup>) sind noch sehr spärlich. Bostroem<sup>132</sup> beschreibt Erkrankung der Vorderhornangenzellen. Inwieweit gerade bei der

genitalen zu

zusammen

welches die

Die Licht

unempfindlichkeit ist bei der akuten Porphyrinurie unbekannter Ätiologie nicht vorhanden. Jedoch finden sich auch bei diesen Kranken Hyperpigmentationen an verschiedenen Körperstellen. Wir haben bereits schon einmal die Vermutung ausgesprochen, daß bei der akuten Porphyrinurie nur wenig Porphyrin ausgeschieden wird und dadurch

sensibilisierende Wirkung in verstärktem Maße auftritt. Wir haben einen Fall beobachtet, der nur Porphyrinogen ausschied. Der Harn farbte sich erst nach längerem Stehen dunkel. Merkwürdig ist, daß nur die akute Porphyrinurie Magen und Darm Erscheinungen macht, während wir diese Erscheinungen bei der kongenitalen vollständig vermissen. Sollte diese Diskrepanz nicht dadurch zu erklären sein, daß die Magen-Darm-Erscheinungen durch das gleiche Gift verursacht werden, das auch die Porphyrinbildung auslöst? In der Literatur angegebene kausale Zusammenhänge von Porphyrinurie und Magen-Darm-Symptomen stützen sich auf die Versuche von Gunther<sup>114</sup>, der nach subcutaner Injektion Hamorrhagien im Darm Dilatation der oberen und engeren Darnteile beobachtet hat. Trotz dieses Befundes scheint es nicht bewiesen, daß die Darmsymptome der akuten Porphyrinurie ätiologisch durch die Porphyrinbildung hervorgerufen werden.

Die Dauer eines Anfalles schwankt zwischen einigen Tagen bis zu vier Wochen. Die Porphyrinurie acuta ohne erkennbaren Grund ist als prognostisch schlecht zu beurteilen. Die frühzeitig hinzutretenden neuritischen Erscheinungen sind hinsichtlich der Prognose ein schlechtes Zeichen. Die allgemeinen toxischen Symptome stehen dann im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die Ursache der Porphyrinurie acuta ist meist vollständig ungeklärt. Hier dürfte die Porphyrinurie nur ein Symptom und nicht die Krankheitsursache darstellen. Zweifellos handelt es sich hier um einen schwer toxischen Zustand, bei dem das Toxin einen Blutzerfall auslöst, der auf bisher ganz ungeklärte Art und Weise zur Porphyrinbildung führt. Toxischer Blutzerfall ist ein so häufiges Symptom einer schweren Infektion, ohne daß es zur Porphyrinurie kommt, daß wir entweder bei einem Blutzerfall mit Porphyrinurie ein besonderes Toxin oder eine besondere Konstitution der erkrankten Person annehmen müssen. Veil und Weiß<sup>134</sup> haben bei einem tödlich verlaufenden Fall von Porphyrinurie im Urin Cystin und Leucin gefunden und glauben darin einen Hinweis finden zu können, daß die Leber der Ort der Funktionsstörung für die Porphyrinbildung sei. Wir sind aber auch bei der akuten Porphyrinurie über den Mechanismus der Störung noch vollständig unorientiert.

Als Untergruppe der Porphyrinurie acuta unbekannter Natur ist die Porphyrinausscheidung bei toxischen Schädigungen bekannter Natur anzusehen. Die Symptome und der Krankheitsverlauf ist der gleiche wie bei der akuten Porphyrinurie. Im Vordergrund stehen die kolikartigen an Peritonitis gemahnenden Darmerscheinungen. Übermäßige Empfindlichkeit gegen Licht ist auch hier nicht vorhanden. Jedoch sind abnorme Pigmentierungen der Haut, besonders an Stirn, Gesicht und auch an Schleimhäuten beobachtet (Fr. Müller<sup>137</sup> Breslauer<sup>138</sup>). Als Gifte, welche unter Umständen eine Porphyrinurie auslösen

Porphyruria  
acuta toxica

können, sind die ersten aus der Gruppe der Barbitursäure stammenden Schlafmittel, das Sulfonal und besonders das Trional bekannt. Es wird auch vom Veronal behauptet, daß es Porphyrinurie auslösen kann. Porphyrin ist aber niemals auch bei schweren Veronalvergiftungen im Harn gefunden worden. Auch beim Sulfonal und beim Trional müssen unbekannte, konstitutionelle Momente vor-

es absolut nicht im Hundeversuch eine Porphyrinurie zu erzeugen, bis man nach wiederholten Fehlschlägen in der gleichen Rasse durch Sulfonalvergiftung Porphyrinurie bekommt. Auch bei Kaninchen ist dieses wechselvolle Verhalten beobachtet. Bemerkenswert ist, daß bei den toxischen Porphyrinurien, wie bei der Porphyrinuria acuta unbekannter Ursache, in der Mehrzahl Frauen er-

auftreten werden. <sup>140</sup> <sup>141</sup> <sup>142</sup> <sup>143</sup> <sup>144</sup> <sup>145</sup> <sup>146</sup> <sup>147</sup> <sup>148</sup> <sup>149</sup> <sup>150</sup> <sup>151</sup> <sup>152</sup> <sup>153</sup> <sup>154</sup> <sup>155</sup> <sup>156</sup> <sup>157</sup> <sup>158</sup> <sup>159</sup> <sup>160</sup> <sup>161</sup> <sup>162</sup> <sup>163</sup> <sup>164</sup> <sup>165</sup> <sup>166</sup> <sup>167</sup> <sup>168</sup> <sup>169</sup> <sup>170</sup> <sup>171</sup> <sup>172</sup> <sup>173</sup> <sup>174</sup> <sup>175</sup> <sup>176</sup> <sup>177</sup> <sup>178</sup> <sup>179</sup> <sup>180</sup> <sup>181</sup> <sup>182</sup> <sup>183</sup> <sup>184</sup> <sup>185</sup> <sup>186</sup> <sup>187</sup> <sup>188</sup> <sup>189</sup> <sup>190</sup> <sup>191</sup> <sup>192</sup> <sup>193</sup> <sup>194</sup> <sup>195</sup> <sup>196</sup> <sup>197</sup> <sup>198</sup> <sup>199</sup> <sup>200</sup> <sup>201</sup> <sup>202</sup> <sup>203</sup> <sup>204</sup> <sup>205</sup> <sup>206</sup> <sup>207</sup> <sup>208</sup> <sup>209</sup> <sup>210</sup> <sup>211</sup> <sup>212</sup> <sup>213</sup> <sup>214</sup> <sup>215</sup> <sup>216</sup> <sup>217</sup> <sup>218</sup> <sup>219</sup> <sup>220</sup> <sup>221</sup> <sup>222</sup> <sup>223</sup> <sup>224</sup> <sup>225</sup> <sup>226</sup> <sup>227</sup> <sup>228</sup> <sup>229</sup> <sup>230</sup> <sup>231</sup> <sup>232</sup> <sup>233</sup> <sup>234</sup> <sup>235</sup> <sup>236</sup> <sup>237</sup> <sup>238</sup> <sup>239</sup> <sup>240</sup> <sup>241</sup> <sup>242</sup> <sup>243</sup> <sup>244</sup> <sup>245</sup> <sup>246</sup> <sup>247</sup> <sup>248</sup> <sup>249</sup> <sup>250</sup> <sup>251</sup> <sup>252</sup> <sup>253</sup> <sup>254</sup> <sup>255</sup> <sup>256</sup> <sup>257</sup> <sup>258</sup> <sup>259</sup> <sup>260</sup> <sup>261</sup> <sup>262</sup> <sup>263</sup> <sup>264</sup> <sup>265</sup> <sup>266</sup> <sup>267</sup> <sup>268</sup> <sup>269</sup> <sup>270</sup> <sup>271</sup> <sup>272</sup> <sup>273</sup> <sup>274</sup> <sup>275</sup> <sup>276</sup> <sup>277</sup> <sup>278</sup> <sup>279</sup> <sup>280</sup> <sup>281</sup> <sup>282</sup> <sup>283</sup> <sup>284</sup> <sup>285</sup> <sup>286</sup> <sup>287</sup> <sup>288</sup> <sup>289</sup> <sup>290</sup> <sup>291</sup> <sup>292</sup> <sup>293</sup> <sup>294</sup> <sup>295</sup> <sup>296</sup> <sup>297</sup> <sup>298</sup> <sup>299</sup> <sup>300</sup> <sup>301</sup> <sup>302</sup> <sup>303</sup> <sup>304</sup> <sup>305</sup> <sup>306</sup> <sup>307</sup> <sup>308</sup> <sup>309</sup> <sup>310</sup> <sup>311</sup> <sup>312</sup> <sup>313</sup> <sup>314</sup> <sup>315</sup> <sup>316</sup> <sup>317</sup> <sup>318</sup> <sup>319</sup> <sup>320</sup> <sup>321</sup> <sup>322</sup> <sup>323</sup> <sup>324</sup> <sup>325</sup> <sup>326</sup> <sup>327</sup> <sup>328</sup> <sup>329</sup> <sup>330</sup> <sup>331</sup> <sup>332</sup> <sup>333</sup> <sup>334</sup> <sup>335</sup> <sup>336</sup> <sup>337</sup> <sup>338</sup> <sup>339</sup> <sup>340</sup> <sup>341</sup> <sup>342</sup> <sup>343</sup> <sup>344</sup> <sup>345</sup> <sup>346</sup> <sup>347</sup> <sup>348</sup> <sup>349</sup> <sup>350</sup> <sup>351</sup> <sup>352</sup> <sup>353</sup> <sup>354</sup> <sup>355</sup> <sup>356</sup> <sup>357</sup> <sup>358</sup> <sup>359</sup> <sup>360</sup> <sup>361</sup> <sup>362</sup> <sup>363</sup> <sup>364</sup> <sup>365</sup> <sup>366</sup> <sup>367</sup> <sup>368</sup> <sup>369</sup> <sup>370</sup> <sup>371</sup> <sup>372</sup> <sup>373</sup> <sup>374</sup> <sup>375</sup> <sup>376</sup> <sup>377</sup> <sup>378</sup> <sup>379</sup> <sup>380</sup> <sup>381</sup> <sup>382</sup> <sup>383</sup> <sup>384</sup> <sup>385</sup> <sup>386</sup> <sup>387</sup> <sup>388</sup> <sup>389</sup> <sup>390</sup> <sup>391</sup> <sup>392</sup> <sup>393</sup> <sup>394</sup> <sup>395</sup> <sup>396</sup> <sup>397</sup> <sup>398</sup> <sup>399</sup> <sup>400</sup> <sup>401</sup> <sup>402</sup> <sup>403</sup> <sup>404</sup> <sup>405</sup> <sup>406</sup> <sup>407</sup> <sup>408</sup> <sup>409</sup> <sup>410</sup> <sup>411</sup> <sup>412</sup> <sup>413</sup> <sup>414</sup> <sup>415</sup> <sup>416</sup> <sup>417</sup> <sup>418</sup> <sup>419</sup> <sup>420</sup> <sup>421</sup> <sup>422</sup> <sup>423</sup> <sup>424</sup> <sup>425</sup> <sup>426</sup> <sup>427</sup> <sup>428</sup> <sup>429</sup> <sup>430</sup> <sup>431</sup> <sup>432</sup> <sup>433</sup> <sup>434</sup> <sup>435</sup> <sup>436</sup> <sup>437</sup> <sup>438</sup> <sup>439</sup> <sup>440</sup> <sup>441</sup> <sup>442</sup> <sup>443</sup> <sup>444</sup> <sup>445</sup> <sup>446</sup> <sup>447</sup> <sup>448</sup> <sup>449</sup> <sup>450</sup> <sup>451</sup> <sup>452</sup> <sup>453</sup> <sup>454</sup> <sup>455</sup> <sup>456</sup> <sup>457</sup> <sup>458</sup> <sup>459</sup> <sup>460</sup> <sup>461</sup> <sup>462</sup> <sup>463</sup> <sup>464</sup> <sup>465</sup> <sup>466</sup> <sup>467</sup> <sup>468</sup> <sup>469</sup> <sup>470</sup> <sup>471</sup> <sup>472</sup> <sup>473</sup> <sup>474</sup> <sup>475</sup> <sup>476</sup> <sup>477</sup> <sup>478</sup> <sup>479</sup> <sup>480</sup> <sup>481</sup> <sup>482</sup> <sup>483</sup> <sup>484</sup> <sup>485</sup> <sup>486</sup> <sup>487</sup> <sup>488</sup> <sup>489</sup> <sup>490</sup> <sup>491</sup> <sup>492</sup> <sup>493</sup> <sup>494</sup> <sup>495</sup> <sup>496</sup> <sup>497</sup> <sup>498</sup> <sup>499</sup> <sup>500</sup> <sup>501</sup> <sup>502</sup> <sup>503</sup> <sup>504</sup> <sup>505</sup> <sup>506</sup> <sup>507</sup> <sup>508</sup> <sup>509</sup> <sup>510</sup> <sup>511</sup> <sup>512</sup> <sup>513</sup> <sup>514</sup> <sup>515</sup> <sup>516</sup> <sup>517</sup> <sup>518</sup> <sup>519</sup> <sup>520</sup> <sup>521</sup> <sup>522</sup> <sup>523</sup> <sup>524</sup> <sup>525</sup> <sup>526</sup> <sup>527</sup> <sup>528</sup> <sup>529</sup> <sup>530</sup> <sup>531</sup> <sup>532</sup> <sup>533</sup> <sup>534</sup> <sup>535</sup> <sup>536</sup> <sup>537</sup> <sup>538</sup> <sup>539</sup> <sup>540</sup> <sup>541</sup> <sup>542</sup> <sup>543</sup> <sup>544</sup> <sup>545</sup> <sup>546</sup> <sup>547</sup> <sup>548</sup> <sup>549</sup> <sup>550</sup> <sup>551</sup> <sup>552</sup> <sup>553</sup> <sup>554</sup> <sup>555</sup> <sup>556</sup> <sup>557</sup> <sup>558</sup> <sup>559</sup> <sup>560</sup> <sup>561</sup> <sup>562</sup> <sup>563</sup> <sup>564</sup> <sup>565</sup> <sup>566</sup> <sup>567</sup> <sup>568</sup> <sup>569</sup> <sup>570</sup> <sup>571</sup> <sup>572</sup> <sup>573</sup> <sup>574</sup> <sup>575</sup> <sup>576</sup> <sup>577</sup> <sup>578</sup> <sup>579</sup> <sup>580</sup> <sup>581</sup> <sup>582</sup> <sup>583</sup> <sup>584</sup> <sup>585</sup> <sup>586</sup> <sup>587</sup> <sup>588</sup> <sup>589</sup> <sup>590</sup> <sup>591</sup> <sup>592</sup> <sup>593</sup> <sup>594</sup> <sup>595</sup> <sup>596</sup> <sup>597</sup> <sup>598</sup> <sup>599</sup> <sup>600</sup> <sup>601</sup> <sup>602</sup> <sup>603</sup> <sup>604</sup> <sup>605</sup> <sup>606</sup> <sup>607</sup> <sup>608</sup> <sup>609</sup> <sup>610</sup> <sup>611</sup> <sup>612</sup> <sup>613</sup> <sup>614</sup> <sup>615</sup> <sup>616</sup> <sup>617</sup> <sup>618</sup> <sup>619</sup> <sup>620</sup> <sup>621</sup> <sup>622</sup> <sup>623</sup> <sup>624</sup> <sup>625</sup> <sup>626</sup> <sup>627</sup> <sup>628</sup> <sup>629</sup> <sup>630</sup> <sup>631</sup> <sup>632</sup> <sup>633</sup> <sup>634</sup> <sup>635</sup> <sup>636</sup> <sup>637</sup> <sup>638</sup> <sup>639</sup> <sup>640</sup> <sup>641</sup> <sup>642</sup> <sup>643</sup> <sup>644</sup> <sup>645</sup> <sup>646</sup> <sup>647</sup> <sup>648</sup> <sup>649</sup> <sup>650</sup> <sup>651</sup> <sup>652</sup> <sup>653</sup> <sup>654</sup> <sup>655</sup> <sup>656</sup> <sup>657</sup> <sup>658</sup> <sup>659</sup> <sup>660</sup> <sup>661</sup> <sup>662</sup> <sup>663</sup> <sup>664</sup> <sup>665</sup> <sup>666</sup> <sup>667</sup> <sup>668</sup> <sup>669</sup> <sup>670</sup> <sup>671</sup> <sup>672</sup> <sup>673</sup> <sup>674</sup> <sup>675</sup> <sup>676</sup> <sup>677</sup> <sup>678</sup> <sup>679</sup> <sup>680</sup> <sup>681</sup> <sup>682</sup> <sup>683</sup> <sup>684</sup> <sup>685</sup> <sup>686</sup> <sup>687</sup> <sup>688</sup> <sup>689</sup> <sup>690</sup> <sup>691</sup> <sup>692</sup> <sup>693</sup> <sup>694</sup> <sup>695</sup> <sup>696</sup> <sup>697</sup> <sup>698</sup> <sup>699</sup> <sup>700</sup> <sup>701</sup> <sup>702</sup> <sup>703</sup> <sup>704</sup> <sup>705</sup> <sup>706</sup> <sup>707</sup> <sup>708</sup> <sup>709</sup> <sup>710</sup> <sup>711</sup> <sup>712</sup> <sup>713</sup> <sup>714</sup> <sup>715</sup> <sup>716</sup> <sup>717</sup> <sup>718</sup> <sup>719</sup> <sup>720</sup> <sup>721</sup> <sup>722</sup> <sup>723</sup> <sup>724</sup> <sup>725</sup> <sup>726</sup> <sup>727</sup> <sup>728</sup> <sup>729</sup> <sup>730</sup> <sup>731</sup> <sup>732</sup> <sup>733</sup> <sup>734</sup> <sup>735</sup> <sup>736</sup> <sup>737</sup> <sup>738</sup> <sup>739</sup> <sup>740</sup> <sup>741</sup> <sup>742</sup> <sup>743</sup> <sup>744</sup> <sup>745</sup> <sup>746</sup> <sup>747</sup> <sup>748</sup> <sup>749</sup> <sup>750</sup> <sup>751</sup> <sup>752</sup> <sup>753</sup> <sup>754</sup> <sup>755</sup> <sup>756</sup> <sup>757</sup> <sup>758</sup> <sup>759</sup> <sup>760</sup> <sup>761</sup> <sup>762</sup> <sup>763</sup> <sup>764</sup> <sup>765</sup> <sup>766</sup> <sup>767</sup> <sup>768</sup> <sup>769</sup> <sup>770</sup> <sup>771</sup> <sup>772</sup> <sup>773</sup> <sup>774</sup> <sup>775</sup> <sup>776</sup> <sup>777</sup> <sup>778</sup> <sup>779</sup> <sup>780</sup> <sup>781</sup> <sup>782</sup> <sup>783</sup> <sup>784</sup> <sup>785</sup> <sup>786</sup> <sup>787</sup> <sup>788</sup> <sup>789</sup> <sup>790</sup> <sup>791</sup> <sup>792</sup> <sup>793</sup> <sup>794</sup> <sup>795</sup> <sup>796</sup> <sup>797</sup> <sup>798</sup> <sup>799</sup> <sup>800</sup> <sup>801</sup> <sup>802</sup> <sup>803</sup> <sup>804</sup> <sup>805</sup> <sup>806</sup> <sup>807</sup> <sup>808</sup> <sup>809</sup> <sup>810</sup> <sup>811</sup> <sup>812</sup> <sup>813</sup> <sup>814</sup> <sup>815</sup> <sup>816</sup> <sup>817</sup> <sup>818</sup> <sup>819</sup> <sup>820</sup> <sup>821</sup> <sup>822</sup> <sup>823</sup> <sup>824</sup> <sup>825</sup> <sup>826</sup> <sup>827</sup> <sup>828</sup> <sup>829</sup> <sup>830</sup> <sup>831</sup> <sup>832</sup> <sup>833</sup> <sup>834</sup> <sup>835</sup> <sup>836</sup> <sup>837</sup> <sup>838</sup> <sup>839</sup> <sup>840</sup> <sup>841</sup> <sup>842</sup> <sup>843</sup> <sup>844</sup> <sup>845</sup> <sup>846</sup> <sup>847</sup> <sup>848</sup> <sup>849</sup> <sup>850</sup> <sup>851</sup> <sup>852</sup> <sup>853</sup> <sup>854</sup> <sup>855</sup> <sup>856</sup> <sup>857</sup> <sup>858</sup> <sup>859</sup> <sup>860</sup> <sup>861</sup> <sup>862</sup> <sup>863</sup> <sup>864</sup> <sup>865</sup> <sup>866</sup> <sup>867</sup> <sup>868</sup> <sup>869</sup> <sup>870</sup> <sup>871</sup> <sup>872</sup> <sup>873</sup> <sup>874</sup> <sup>875</sup> <sup>876</sup> <sup>877</sup> <sup>878</sup> <sup>879</sup> <sup>880</sup> <sup>881</sup> <sup>882</sup> <sup>883</sup> <sup>884</sup> <sup>885</sup> <sup>886</sup> <sup>887</sup> <sup>888</sup> <sup>889</sup> <sup>890</sup> <sup>891</sup> <sup>892</sup> <sup>893</sup> <sup>894</sup> <sup>895</sup> <sup>896</sup> <sup>897</sup> <sup>898</sup> <sup>899</sup> <sup>900</sup> <sup>901</sup> <sup>902</sup> <sup>903</sup> <sup>904</sup> <sup>905</sup> <sup>906</sup> <sup>907</sup> <sup>908</sup> <sup>909</sup> <sup>910</sup> <sup>911</sup> <sup>912</sup> <sup>913</sup> <sup>914</sup> <sup>915</sup> <sup>916</sup> <sup>917</sup> <sup>918</sup> <sup>919</sup> <sup>920</sup> <sup>921</sup> <sup>922</sup> <sup>923</sup> <sup>924</sup> <sup>925</sup> <sup>926</sup> <sup>927</sup> <sup>928</sup> <sup>929</sup> <sup>930</sup> <sup>931</sup> <sup>932</sup> <sup>933</sup> <sup>934</sup> <sup>935</sup> <sup>936</sup> <sup>937</sup> <sup>938</sup> <sup>939</sup> <sup>940</sup> <sup>941</sup> <sup>942</sup> <sup>943</sup> <sup>944</sup> <sup>945</sup> <sup>946</sup> <sup>947</sup> <sup>948</sup> <sup>949</sup> <sup>950</sup> <sup>951</sup> <sup>952</sup> <sup>953</sup> <sup>954</sup> <sup>955</sup> <sup>956</sup> <sup>957</sup> <sup>958</sup> <sup>959</sup> <sup>960</sup> <sup>961</sup> <sup>962</sup> <sup>963</sup> <sup>964</sup> <sup>965</sup> <sup>966</sup> <sup>967</sup> <sup>968</sup> <sup>969</sup> <sup>970</sup> <sup>971</sup> <sup>972</sup> <sup>973</sup> <sup>974</sup> <sup>975</sup> <sup>976</sup> <sup>977</sup> <sup>978</sup> <sup>979</sup> <sup>980</sup> <sup>981</sup> <sup>982</sup> <sup>983</sup> <sup>984</sup> <sup>985</sup> <sup>986</sup> <sup>987</sup> <sup>988</sup> <sup>989</sup> <sup>990</sup> <sup>991</sup> <sup>992</sup> <sup>993</sup> <sup>994</sup> <sup>995</sup> <sup>996</sup> <sup>997</sup> <sup>998</sup> <sup>999</sup> <sup>1000</sup>

in der älteren Literatur wird von Porphyrinurien bei Typhus berichtet (Mc Munn<sup>142</sup>, Sobernheim<sup>143</sup>, Nebelthau<sup>144</sup>). Heinecke<sup>145</sup> beschreibt bei einem

Sicherheit den Typhus als Ursache für eine toxische Porphyrinurie ansprechen konnte. Gunther<sup>146</sup>, der seine besondere Aufmerksamkeit in dieser Hinsicht auf Typhuskranken richtete, konnte nie eine stärkere Porphyrinurie bei Typhuskranken beobachten.

Es ist auch bei anderen Giften Chloroform (Nikolaysen<sup>146</sup>), Chlorzink (Jaksch<sup>146</sup>), Thiosinamin (Lesser<sup>147</sup>), Novokain (Roedelius und Schumm<sup>148</sup>) Porphyrinurie beobachtet worden.

Als chronische Porphyrinurie bezeichnet Gunther<sup>146</sup> diejenigen Fälle, die eine Mittelstellung zwischen der akuten und kongenitalen Porphyrinurie einnehmen. Mit der akuten Porphyrinurie hat diese Krankheitsform gemeinsam, daß die Krankheitssymptome sowohl im späten Kindesalter als auch im mittleren Lebensalter, in selteneren oder öfteren Anfällen auftreten. Mit der kongenitalen Porphyrinurie sind die Lichtsensibilisierung und die dadurch hervorgerufenen Hauterkrankungen gemeinsam. Es sind nach Gunther<sup>146</sup> etwa sieben hierher gehörige Fälle beobachtet.

Das Symptom der Hydroa aestivale soll immer an Porphyrinurie denken lassen. Es sind nach Gunther<sup>146</sup> 92 derartige Hydroa Fälle ohne Porphyrinurie beschrieben, aber Gunther<sup>146</sup> weist mit Recht darauf hin, daß die Urinunters-

Anfall der  
einem kurz

Chronische  
Porphyrinurie

Hydroa  
aestivale

aesti  
forme  
Die

Über eine etiologische Therapie der Porphyrinurien kann man nichts sagen, da man den Mechanismus der Porphyrinurien nicht kennt. Es sei auf die obigen

Ausführungen über Muttersubstanzen der Porphyrine und über die Schutzmaßnahmen gegen die Lichteinwirkung hingewiesen

Der Ikterus

In den theoretischen Ausführungen haben wir zu zeigen versucht, in welcher Weise der Blutfarbstoff zum Gallenfarbstoff abgebaut wird und welche Veränderungen das Molekül des Blutfarbstoffes hierbei erleidet. Wir haben dort

und die klinische Bewertung des Ikterus ist die Frage von prinzipieller Bedeutung, ob ein Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leber beim Menschen zustande kommen kann. Nachdem durch die Versuche von Mann und Magath<sup>72</sup> am entlebten Hunde ein Ikterus beobachtet wurde, so mußte man nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse annehmen, daß ein Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leber zustande kommen könne. Obgleich die Angaben von Mann und Magath<sup>72</sup>, durch die Untersuchungen von Enderlen, Thannhauser und Jenke<sup>73</sup> eine Einschränkung der bilirubinogenen Entstehung der gelben Färbung der entlebten Hunde erfahren haben, so muß man doch zugeben, daß bei diesen Versuchen eine Vermehrung des Bilrubins nach der Entleerung eintritt, die bei längerer zeitlicher Dauer zu einem Ikterus führen kann. In der menschlichen Pathologie kennen wir aber bis heute noch keinen Zustand, bei welchem ein Ikterus durch eine außerhalb der Leber in vermehrtem Maße stattfindende Bilrubinbildung mit Sicherheit nachgewiesen wäre. Es steht die Leber heute noch ebenso im Mittelpunkt der Pathogenese des Ikterus (Naunyn, Mikowski<sup>61</sup>) wie vor der Zeit des experimentellen Nachweises einer extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung.

Die Entstehung eines Ikterus ist zurückzuführen

1 auf eine Störung des Galleabflusses in den großen Galleabflüssen oder in den abführenden Gallencapillaren (mechanischer Stauungsikterus oder pleio der Abflußbehinde der Beschaffenheit

2 durch krankhafte Zustände in den die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbparenchym durch ein durch verschiedene destruktive Momente, welche die ausscheidende Leberzelle betroffen haben (Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms)

Zu den ersteren Zuständen, der Stauung, führen alle entzündlichen Veränderungen in den Galleabflüssen Cholangitis, Cholecystitis, Schleimhautkatarrh des Duodenums, ferner Ikterus bei Steinbildung und Geschwulstverschluß. Für den pleiochromen Ikterus kennen wir in der menschlichen Pathologie kein typisches Beispiel. Eine Pleiochromie, eine Anhäufung von Bilrubin in der Galle, dürfte wohl bei den Zuständen eintreten, bei denen ein vermehrtes Zugrundegehen von Blutfarbstoff die Leber zu vermehrter Bilrubinbildung zuzustande, wenn sich in Gallenthromben bilden, Hämungsvergiftung erzeugt die Ursache des Ikterus diese Thrombenbildung

zurückzuführen ist, führt man für den Mechanismus des Toxylendiamin Ikterus doch auch Leberparenchymschädigung wie auch die Einwirkung auf den reticulo endothelialen Apparat als ursachliche Momente an

Entstehungsursachen und Formen

Gallenfarbstoffbildung, aber sehr oft nur zu einer ungenügenden Gallenfarbstoffausscheidung

Man hat versucht die Ehrlich<sup>151</sup> Pröscher<sup>152</sup> sche Bilrubinreaktion im Serum, die von van Hijmans van den Bergh<sup>69</sup> in die Klinik eingeführt wurde, zur Unterscheidung der verschiedenen Ikterusformen heranzuziehen. Hijmans

Ehrlich-Pröscher'sche Reaktion  
Direkte indirekte Kuppelung

kuppelung mit und ohne Alkoholzusatz im gleichen Serum veränderte Werte Thannhauser und Andersen<sup>153</sup>, wie neuerdings auch Weltmann und Jost<sup>154</sup>, sind den Ursachen des verschiedenen Ausfalles der Kuppelungsreaktion nachgegangen. Übereinstimmend fanden diese Autoren, daß die Verschiedenheit der Reaktion nicht auf der Anwesenheit von verschiedenen Bilrubinen sich gründen könne, sondern lediglich durch den physikalischen Zustand des Milieus (Adsorption an Eiweiß) verursacht sei. Nach van den Berghs und unseren

hamolytischem Ikterus. Es scheint aber durchaus unzulässig, aus dem Ausfall dieser Reaktion in dem einen Fall auf ein hepatisches, in dem anderen Falle auf ein extrahepatisches Bilrubin schließen zu wollen (Lepehne<sup>155</sup>). Die Verschiedenheit der Kuppelungsreaktion ist lediglich auf eine Verschiedenheit des physikalisch-chemischen Zustandes des jeweils vorliegenden Bilrubins zurückzuführen. Längere Zeit in der Bluthahn kreisendes Bilrubin scheint nach Weltmann und Jost<sup>154</sup> von den Blutkörpern stärker adsorbiert zu werden. Bei den meisten Formen des Ikterus verläuft gleichzeitig mit der Anhäufung des Bilrubins im Blute eine Ausscheidung im Urin. Die Ausscheidung des Bilrubins scheint für die Nierenzelle nicht ganz gleichgültig zu sein, da wir bei schwerem Ikterus immer Cylinder und Eiweiß im Urin finden. Ein Schwellenwert, bei dem der Übertritt von Gallenfarbstoff aus dem Blute in den Urin erfolgt, hat sich bisher nicht finden lassen. Bei manchen Formen von Ikterus (hepato-renal Ikterus, Ikterus durch Veränderung des Leberparenchyms) können erhebliche Mengen von Gallenfarbstoff im Blute vorhanden sein, ohne daß es zu einem mit unseren Methoden nachweisbaren Übertritt von Bilrubin in den Urin kommt. Derartige ikterische Seren zeigen die indirekte Kuppelungsreaktion nach Hijmans van den Bergh.

Nicht immer ist eine gelbe Farbe des Serums lediglich auf Bilrubin zu beziehen. Bei der perniziösen Anämie kommt neben dem Bilrubin ein zweiter gelber Farbstoff vor, der nach den Untersuchungen von Fiedler, Thannhauser und Jenke<sup>72</sup> wahrscheinlich große Ähnlichkeit mit dem gelben Farbstoff der Hunde nach Leberektirpation hat und den diese Autoren „Xanthorubin“ nennen. Es ist mehr als fraglich, ob das Xanthorubin sich vom Blutfarbstoff herleitet. Die genannten Autoren nehmen vielmehr an, daß es den Lipochromen und Xanthophyllen nahesteht. Es scheint eine der Funktionen der Leber zu sein, die endogen anfallenden Kohlenwasserstoffe und Farbstoffe dieser Reihe weiter abzubauen. Bei schweren Leberschädigungen

oder bei experimenteller Leberentfernung sind diese Farbstoffe im Blute nachweisbar

Eine besondere Stellung in der Pathologie des Ikterus nimmt der *Icterus neonatorum* ein, über dessen Ätiologie man noch keine sicheren Angaben machen kann. Merkwürdig ist, daß beim *Icterus neonatorum* im Harn kein gelöster Gallenfarbstoff ausgeschieden wird, während im Blute und in den Geweben, besonders aber auch in den Nierenzellen, sich vermehrter Gallenfarbstoff nachweisen läßt. Die alte Hypothese von Quincke<sup>156</sup>, daß im Darm durch Mangel an Bakterien zu viel Bilirubin resorbiert wurde und den Ikterus bei manchen Neugeborenen verursache, erscheint sehr unwahrscheinlich. Es dürfte die Ursache viel eher in der Leber selbst zu suchen sein, die in ihrer Funktion der Gallenfarbstoffausscheidung bei manchen Säuglingen in den ersten Tagen noch nicht voll leistungsfähig zu sein scheint, so daß eine Bilirubinretention herbeigeführt wird. Sobald die Leberfunktion richtig einsetzt, verschwindet der *Icterus neonatorum*.

### Literaturverzeichnis

(folgt im Anschluß an das nächste Kapitel: Pigmentstoffwechsel S 555)

## XI. Pigmentstoffwechsel.

Ein noch so schwerer Stauungsikterus hinterläßt keine sichtbaren Zeichen einer Hautpigmentation wenn der Galleabfluß wieder vollständig hergestellt ist. Handelt es sich aber um Ikterusformen bei denen der Ikterus durch einen dauernden Schaden der Leber hervorgerufen ist, wie z. B. bei Lebereirrhose, so kommt es durch das jahrelange Bestehen einer Bilirubinretention zu einer dauernden Anhäufung von Bilirubin in den Geweben. Das Bilirubin erleidet dann eine Veränderung zu einem braunlichen Farbstoff, der dem chronisch Leberkranken das charakteristische Hautkolorit gibt. Die Hautfarbe des chronisch Leberkranken ist nicht durch das normale Hautpigment verursacht, sondern durch einen Farbstoff der durch Licht und Oxydationswirkung aus dem Gallenfarbstoff entsteht also letzten Endes sich vom Blutpigment ableitet. Man hat derartig verändertes Bilirubin mit dem Namen Biliverdin Bilifuscin Bilihummin usw. belegt. Diese Stoffe sind aber keine einheitlichen chemischen Körper und aus diesem Grunde soll man diese Bezeichnungen für die bilirubinogenen Pigmente fallen lassen.

Auch die Hautfarbe beim Bronzediabetes und bei den mit Pigmentanhebungen einhergehenden Pankreaserkrankungen ist bilirubinogener Natur. Wir finden bei allen cirrhotischen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse gleichlaufend in den meisten Fällen eine cirrhotische Erkrankung der Leber, so daß es nicht wunder nimmt wenn je nach der Mitbeteiligung der Leber an der Pankreascirrhose das charakteristische graubraune Leberpigment bei diesen Kranken sichtbar wird (Hämochromatose). Die Ansicht, daß dieses Pigment einen besonderen Ursprung hat ist nicht richtig. Es sind Oxydationsprodukte des Bilirubins die wie alle oxydierten Pyrrolderivate uneinheitliche Körper darstellen.

Bei der seltenen Gaucherschen Krankheit ist besonders bei dem von Niemann und Pick<sup>169</sup> beschriebenen Typ eine braunliche Pigmentierung der Haut beschrieben. Die Gauchersche Krankheit zeigt wie bereits auf S. 416) erwähnt, eine Lipoidentartung der Milz und der Leber. Das Pigment konnte aus diesem Grunde sich wohl vom Blutfarbstoff, d. h. vom Bilirubin herleiten und

Niemann der Gaucherschen Krankheit von beiden Systemen her<sup>170</sup> vom Blutfarbstoff als auch von dem im folgenden Abschnitt zu besprechenden akuten dermalen Pigmente sich herleiten konnte.



aber ist gezeigt daß die Tumorzellen des melanotischen Sarkoms selbst die Vorstufe des Pigmentes bilden können und nicht darauf angewiesen sind daß ihnen die Vorstufe des Pigmentes von außen erst zugeführt wird. Wir

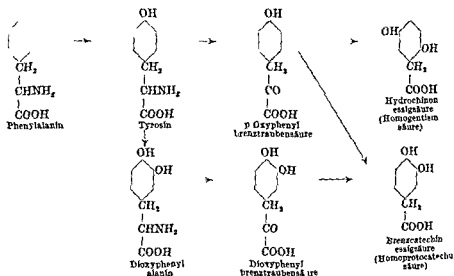
mo-

die

Wen

der-

spezifischen Ferment (Brenzcatechinase) die Vorstufe des Pigmentes aus einem Eiweißspaltstück bildet, spricht die Tatsache, daß ein Brenzcatechinderivat als Bruchstück des Eiweißmolekuls bisher nicht gefunden wurde. Als Spaltstück des Eiweißmolekuls, aus welchem in der Pigmentzelle das Brenzcatechinderivat entsteht, ist das Phenylalanin und das Tyrosin anzusehen. Der normale Abbau des Tyrosins geht im intermediären Stoffwechsel über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure zur Hydrochinoneessigsäure (Homogentisinsäure). In der Pigmentzelle wurde aber dieser Abbau nicht über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, sondern mit Hilfe der spezifischen Brenzcatechinase über die Brenzcatechinbrenztraubensäure zur Brenzcatechinessigsäure (Homoprotocatechusaure) führen



welches die melaninbildende Muttersubstanz sein dürfte. Der Vorgang der Melaninbildung aus dem Brenzcatechinderivat geht wahrscheinlich, wie Lignac<sup>170</sup> bereits angibt und wie es neuerdings von Mayer<sup>171</sup> wieder vermutet wird, über die Chinole. Einen ähnlichen Vorgang sehen wir beim Anilin über die polymerisierten Chinoline zu schwarzen Körpern führen.

In neuerer Zeit hat Raper<sup>183</sup> den Mechanismus der Tyrosinasewirkung

der Dihydroindolcarbonsäure erwies. Es kommt also zur Bildung von Indolringes. Die rote Substanz wird im Vakuum oder durch Einwirkung von  $\text{SO}_2$  entfärbt, wobei zwei neue Körper aus ihr entstehen, die als 5,6-Dihydroxyindol



den Negern eine besonders große Nebenniere vorhanden sei hat sich nicht als richtig erwiesen. Wohl aber konnte man durch Zerquetschung der Nebennieren abnorme Pigmentierung erzielen (Nothnagel<sup>174</sup> Tizzoni<sup>175</sup>). In gleicher Weise konnte Lichtwitz<sup>176</sup> durch Injektion von Suprarenin bei Katzen eine Pigmentierung herbeiführen. Obwohl nach diesen Versuchen ein Zusammenhang zwischen abnormer Pigmentierung und Nebenniere besteht so kann man die Versuche nicht so deuten daß die Nebenniere die einzige Vorstufe des normalen Pigmentes liefert. Die Beziehungen der Nebenniere zur Pigmentbildung liegen in der Tatsache begründet daß sowohl das Nebennierenmark welches ektodermaler Herkunft ist wie auch die Cutiszelle über ein Ferment (Brenzcatechinase) verfügen welches den Abbau des Phenylalanins und des Tyrosins über ein Brenzcatechin derivat leitet. In dem einen Fall Adrenalinbildung in dem anderen Fall Bildung der Pigmentvorstufe (wahrscheinlich Brenzcatechinbrenztraubensäure oder Brenzcatechinessigsäure sog Homoprotocatechinsäure). Die wechselnden Beziehungen zwischen Nebennieren und Hautpigment treten am auffalligsten bei der Addison'schen Krankheit zutage.

Addison'sche  
Krankheit

Die Addison'sche Krankheit ist hervorgerufen durch eine Erkrankung der Marksubstanz der Nebenniere sei es daß eine Tuberkulose oder ein Tumor die Krankheit ursache ist. Es sind auch Addison'sche Kranke beschrieben bei denen die Nebenniere keine anatomischen Schädigungen gezeigt haben soll. Die in diesem Zusammenhang interessierende Frage ist nicht die Entstehung des klinischen Symptomenkomplexes der Addison'schen Krankheit die in Hypoglycämie, Blutdruckerniedrigung, Schwachzuständen, Adynamie und abnormer

die Vorstufe des normalen Hautpigmentes gebildet wird. Als solche Vorstufen haben Neuberg<sup>177</sup> das p-Oxyphenyläthylamin, Guggenheim<sup>184</sup> das Dioxyphenyläthylamin und Brahn<sup>178</sup> ein Oxy bzw. Dioxycystin und Bloch<sup>183</sup> das Dioxypheylalanin an. Diese Autoren stimmen darin überein daß das Adrenalin und die sog. Muttersubstanzen des Pigmentes lediglich in der Nebenniere aus einer

Funktion (Bildung der Pigmentvorstufe) aufrechterhalten kann. Sinngemäß mußten bei der Richtigkeit dieser Annahme beide Funktionen leiden und es mußte parallel gehend der Minderproduktion des Adrenalins auch eine Minderproduktion der Vorstufe des Hautpigmentes eintreten. Das Gegenteil ist aber beim Morbus Addison der Fall einer Minderproduktion des Adrenalins steht eine übermäßige Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute gegenüber. Es scheint daß bei Ausfall der Brenzcatechinase in der Nebenniere die Brenzcatechin bildenden Funktionen der Hautzellen vikarierend verstärkt sind. In welcher Weise hier nervöse Einflüsse im Sinne der von Rothmann<sup>173</sup> geäußerten Ansicht statthaben läßt sich vorläufig nicht ermesen. Es dürfte aber nach den oben gegebenen Anschauungen über die normale Pigmentbildung der Haut wahrscheinlich sein daß auch die Überpigmentierung beim Morbus Addison nicht durch ein übermäßiges Angebot der Pigmentvorstufen die von außen her an die Zelle herangeführt werden zustande kommt sondern daß die Hyper

pigmentation bei dieser Krankheit in der Hautzelle selbst durch eine verstärkte Tätigkeit des Brenzcatechin bildenden Fermentes hervorgerufen wird

Auch bei den multiplen melanotischen Tumoren kann es zu einer diffusen <sup>Melanose</sup> Hautpigmentierung kommen. Wir konnten eine solche Kranke mit Hunderten von kleinen Melanomen in allen Organen beobachten bei der eine diffuse stahl graue universelle Hautpigmentation sich zeigte (s Abb 84). Im Harn dieser Patientin wurde von Thannhauser und Weiß<sup>168</sup> wie bereits oben angegeben, als Vorstufe des Pigmentes Brenzcatechinsäure (Homoprotocatechinsäure) wahr scheinlich gemacht. Bei dieser Form der diffusen Pigmentation scheint es mog



Abb 84 Diffuse Melanosis bei V. lunasarkom. An der Haut neben der diffusen Melanosis kleine Melanomknötchen

lich daß bei der Überschwemmung des Gesamtorganismus mit Pigmentzellen die Umstände sind, die Vorstufen des Pigmentes ein Brenzcatechinderivat zu bilden, auch ein Überangebot von Propigment an den ganzen Organismus zu stande kommt. Bemerkenswert ist, daß auch bei dieser Kranken wie bei einem Addison Kranken Pigmentationen an den Schleimhäuten beobachtet wurden.

O. F. Rosen

führt (im Gegensatz zu dem eben beschriebenen Tyrosinabbau in den ektodermalen Organen, der über die Brenzcatechinsäure führt) bei der Stufe der Homogentisinsäure stehen. Die Homogentisinsäure (Hydrochinonesäure) lagert sich in den Geweben an und wird in den knorpeligen und sehnigen Geweben zum Pigment bilier. Dieses Pigment, das aus der Hydrochinonesäure ent

steht hat eine schwarzblaue Farbe und dürfte ebenso wie das Hautpigment durch Chinolbildung und Polymerisation aus dem Chinon entstanden sein. Diese Pigmentation bei der Alkaptonurie, welche bereits intra vitam besonders am Ohrläppel und den Skleren sichtbar ist (s. Abbildungen S. 125), wurde bereits von Virchow<sup>179</sup> im Jahre 1865 an der Leiche entdeckt und als Ochronose bezeichnet. Die Gegenüberstellung der normalen Hautpigmentbildung aus einem Brenzcatechinderivat und der Pigmentbildung bei der Alkaptonurie ist für die Theorie der Pigmententstehung von großer Wichtigkeit.

Als Tyrosinasen wurden bei Tieren und Pflanzen Iermente beschrieben die  
 Lurth<sup>181</sup> Neuberg<sup>177</sup>  
 anziehen Pigmente die  
 io Dioxybenzolabkomm

Eine dritte Gruppe von Pigmenten, welche im menschlichen Organismus vorkommt, sind Begleitstoffe des Fettes, die man unter dem Sammelbegriff Lipochrome zusammenfaßt. Es hat sich gezeigt, daß diese Lipochrome mit gewissen pflanzlichen Farbstoffen sehr nahe verwandt sind. Diese grundlegende Feststellung stammt von Willstätter und H. H. Escher<sup>185</sup>. Diese Autoren haben aus dem Hühnerdottter einen Farbstoff gewonnen, der die empirische Zusammensetzung  $C_{40}H_{56}O_2$  hat. Diese Gruppe von Farbstoffen, zu denen das Pigment des Hühnereidotter gehört, heißen sie Xanthophyllgruppe. Das Pigment des Hühnereidotter ist nach Willstätter ein Isomeres des pflanzlichen Xanthophylls. Willstätter und Escher<sup>185</sup> konnten ferner den Farbstoff aus dem Corpus luteum isolieren und ihn mit dem Farbstoff der gelben Rube (Karotte) identifizieren. Dieser Farbstoff, das Carotin, ist der zu dem Xanthophyll gehörende Kohlenwasserstoff  $C_{40}H_{56}$ . Die Farbe dieser Farbstoffe ist goldgelb bis rotgelb. Sie haben Absorptionsstreifen in der Nähe von F oder zwischen I und G. Ihre Löslichkeit in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform unterscheidet sie von allen anderen Pigmenten des menschlichen Körpers. Die Lipochrome sind außerordentlich lichtempfindlich und verblassen sehr rasch. Pigmente der  
 der zahlreich  
 der Nahrung

handen. Nach der Ansicht von Enderlen, Thannhauser und Jenke gehört der gelbe Farbstoff, der nach Leberexstirpation beim Hunde auftritt und den diese Autoren Xanthorubin nannten, auch in diese Reihe. Die Leber scheint die im intermediären Stoffwechsel anfallenden Lipochrome weiter abzubauen oder in die Galle auszuschcheiden. Bei Entfernung der Leber oder bei schwerer Erkrankung der Leber haufen sie sich im Serum an.

Lipochrome zurückzuführen

Menschen die ein Übermaß von Karotten konsumieren sollen nach den Angaben von Heß und Myers<sup>186</sup> und Head und Johnson<sup>187</sup> eine Hautpigmentation bekommen die der Gelbsucht außerordentlich ähnlich ist. Auch eine Auriasis cutis welche der Carotinpigmentation gleichen soll sei nach übermäßigem Genuß von Orangen beobachtet worden (Miyake<sup>188</sup>). Inwieweit die Pigmente der Lipochromgruppe allein durch die exogene Zufuhr im menschlichen Organismus erzeugt werden oder ob sie im Stoffwechsel selbst entstehen ist noch nicht einwandfrei geklärt (Currie<sup>189</sup> Palmer<sup>190</sup>).

Ein Zusammenhang mit den ungesättigten Kohlenwasserstoffen den Spinacenen (s S 502) ist möglich.

### Literaturverzeichnis.

#### Zusammenfassende Darstellungen

Aschoff L. Vorträge über Pathologie Jena 1925 — Borst M u H Königs

.

- (1919) — (29) Löffler, W. Biochem Z 98, 105 (1919) — (30) Veit, W. H. u. H. Weiss, Verh Kongr inn Med 1923, 189 — (31) Church, Proc roy Soc 17, 436 (1869), 51, 399 (1892), Phil Trans roy Soc 159, 2 (1870), 183, 511 (1902) — (32) Fischer, H. u. Hilger H S Z 138, 49 (1924) — (33) Fischer, H. u. K. Schneller H S Z 133, 253 (1924) — Fischer, H. u. J. Schwerdtel u H Fink Ebenda 144, 102 (1925) — Fischer, H. u. Hilmer H S Z 153, 195 (1926) — Ebenda 153, 120 (1926) — (34) Fischer, H. u. Hilmer H S Z 137, 185 (1924) — Fischer, H. u. B. Pützer H S Z 130, 175 (1927) — (35) Fischer, H. u. Hilmer H S Z 137, 185 (1924) — Fischer, H. u. B. Pützer H S Z 130, 175 (1927) — (36) Fischer, H. u. Hilmer H S Z 137, 185 (1924) — Fischer, H. u. B. Pützer H S Z 130, 175 (1927) — (37) Fischer, H. u. Hilmer H S Z 137, 185 (1924) — Fischer, H. u. B. Pützer H S Z 130, 175 (1927) — (38) Kuster, Liebigs Ann 316, 111 — (39) Liebigs Ann 316, 111 — (40) Liebigs Ann 316, 111 — (41) Liebigs Ann 316, 111 — (42) Liebigs Ann 316, 111 — (43) Liebigs Ann 316, 111 — (44) Liebigs Ann 316, 111 — (45) Liebigs Ann 316, 111 — (46) Liebigs Ann 316, 111 — (47) Liebigs Ann 316, 111 — (48) Liebigs Ann 316, 111 — (49) Liebigs Ann 316, 111 — (50) Liebigs Ann 316, 111 — (51) Liebigs Ann 316, 111 — (52) Liebigs Ann 316, 111 — (53) Liebigs Ann 316, 111 — (54) Liebigs Ann 316, 111 — (55) Liebigs Ann 316, 111 — (56) Liebigs Ann 316, 111 — (57) Liebigs Ann 316, 111 — (58) Liebigs Ann 316, 111 — (59) Liebigs Ann 316, 111 — (60) Liebigs Ann 316, 111 — (61) Liebigs Ann 316, 111 — (62) Liebigs Ann 316, 111 — (63) Liebigs Ann 316, 111 — (64) Liebigs Ann 316, 111 — (65) Liebigs Ann 316, 111 — (66) Liebigs Ann 316, 111 — (67) Liebigs Ann 316, 111 — (68) Liebigs Ann 316, 111 — (69) Liebigs Ann 316, 111 — (70) Liebigs Ann 316, 111 — (71) Liebigs Ann 316, 111 — (72) Liebigs Ann 316, 111 — (73) Liebigs Ann 316, 111 — (74) Liebigs Ann 316, 111 — (75) Liebigs Ann 316, 111 — (76) Liebigs Ann 316, 111 — (77) Liebigs Ann 316, 111 — (78) Liebigs Ann 316, 111 — (79) Liebigs Ann 316, 111 — (80) Liebigs Ann 316, 111 — (81) Liebigs Ann 316, 111 — (82) Liebigs Ann 316, 111 — (83) Liebigs Ann 316, 111 — (84) Liebigs Ann 316, 111 — (85) Liebigs Ann 316, 111 — (86) Liebigs Ann 316, 111 — (87) Liebigs Ann 316, 111 — (88) Liebigs Ann 316, 111 — (89) Liebigs Ann 316, 111 — (90) Liebigs Ann 316, 111 — (91) Liebigs Ann 316, 111 — (92) Liebigs Ann 316, 111 — (93) Liebigs Ann 316, 111 — (94) Liebigs Ann 316, 111 — (95) Liebigs Ann 316, 111 — (96) Liebigs Ann 316, 111 — (97) Liebigs Ann 316, 111 — (98) Liebigs Ann 316, 111 — (99) Liebigs Ann 316, 111 — (100) Liebigs Ann 316, 111

- Ztschr f Nervenheilkunde 107, H 3/6 (1928) — (91) Nipperdey Dtsch med  
 Wschr 1929 — (92) Lichtwitz, L., u W Francke Klin Wschr 1929 Nr 1, 17 —  
 (93) Schauman Die Bothriocephalusinämie Berlin 1894 — (94) Tallqvist Über





## XII. Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt.

### Der Mineralstoffwechsel.

Wässrige Lösungen einer Säure, einer Base und eines Salzes enthalten die <sup>Elektrolyte</sup> Stoffe in molekularer und in dissoziierter Form. Die grundlegenden Anschauungen <sup>Anionen</sup> über die Dissoziation gelöster Stoffe gehen auf die Arbeiten von Nernst, <sup>Kationen</sup> W. Ostwald, van't Hoff und Arrhenius zurück. Jede Lösung, die den elektrischen Strom gut leitet, enthält die Moleküle der gelösten Substanz dissoziiert, d. h. die einzelnen Atome oder Atomgruppen der gelösten Substanz sind Träger elektrischer Ladung (Ionen). Die ionisierten Spaltstücke der Moleküle, die Ionen, sind entweder mit positiver (Kationen) oder negativer Elektrizität

das entsprechende Kation,  $\text{NaOH} = \text{Na}^+ + \text{OH}^-$ , die Salze in ein metallisches Kation und das entsprechende Sauererestion als Anion,  $\text{NaCl} = \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ . Die typischen Eigenschaften einer Säure werden durch das  $\text{H}^+$ , die Eigenschaften einer Base durch das  $\text{OH}^-$  verursacht.

Die wässrigen Lösungen des Organismus enthalten reichliche Mengen Mineralsubstanzen, die zum allergrößten Teil dissoziiert sind. Das gesamte Kochsalz des Blutwassers ist in  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  Ionen gespalten.  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  sind der Menge Ionen Moleküle Wasser  $\text{H}_2\text{O}$ , während nur 1  $\text{H}^+$  in

Hintergrund treten. Erst als Sørensen<sup>21</sup> und Friedenthal auf die Bedeutung der  $\text{H}^+$  Ionen hingewiesen hatten, ist die Diskussion über die funktionelle Bedeutung der Körperflüssigkeiten im lebenden Organismus in den Vordergrund getreten.

Die Verteilung der Ionen untereinander wird durch das von Guldberg und Waage aufgestellte Massenwirkungsgesetz beherrscht. Dieses Gesetz besagt <sup>Massen</sup> <sup>Wirkungsgesetz</sup>

Für die Ionen  $H^+$  und  $OH^-$  ist diese Konstante gleich  $\frac{1}{100}$  Billionen  $= \frac{1}{10^{14}}$   $= 10^{-14}$ . Es ist somit das Massenwirkungsgesetz auf die Dissoziation des Wassers angewandt

$$\frac{[H^+] \times [OH^-]}{[H_2O]} = 10^{-14}$$

In dieser Gleichung ist  $[H^+]$  die Konzentration der  $H^+$ -Ionen,  $[OH^-]$  die Konzentration der  $OH^-$  Ionen und  $[H_2O]$  die Konzentration des undissoziierten Wassers. Setzt man die Konzentration des undissoziierten Wassers gleich  $k$ , so ist

$$[H^+] \times [OH^-] = k \cdot 10^{-14}$$

Die Konzentration der  $H^+$  Ionen zwangsläufig die Konzentration der  $OH^-$  Ionen, da immer das Produkt der beiden konstant ist. Aus dieser Gleichung folgt, daß die Wasserstoffionenkonzentration  $[H^+] = 10^{-7}$  und die  $[OH^-]$  ebenfalls gleich  $10^{-7}$  in reinem Wasser sein muß, da die Konstante bei einer bestimmten Temperatur stets gleich  $10^{-14}$  ist. Eine Lösung heißt neutral, wenn sie auf 1 Liter Wasser  $10^{-7}$  g  $H^+$  Ionen und ebensoviel  $OH^-$  Ionen enthält. Eine Lösung heißt sauer, wenn mehr  $H^+$  als  $OH^-$  vorhanden sind. Die  $H^+$  Konzentration saurer Lösungen schwankt demnach zwischen  $10^0$  bis  $10^{-7}$ . Eine Lösung ist alkalisch, wenn die  $H^+$  Konzentration sich innerhalb  $10^{-7}$  bis  $10^{-14}$  bewegt. Im Sprachgebrauch schreibt man nicht  $[H^+] = 10^{-7}$ , sondern  $p_H = 7$ , wobei man unter  $p_H$  den negativen Zehnerlogarithmus von  $[H^+]$  versteht und als Wasserstoffexponent bezeichnet.

Die Dissoziation mehrbasischer Säuren und Salze erfolgt in geradliniger Stufenfolge mit jeweils verschiedenen Dissoziationskonstanten.

Die Bestimmung der  $H^+$  Ionenkonzentration, des  $p_H$ , findet in der Biologie zur Klärung funktioneller Vorgänge in ausgedehntem Maße Anwendung. Die Bedeutung des  $p_H$  für funktionelle Vorgänge soll gewiß nicht geschildert werden, jedoch ist sicher im  $p_H$  allein nicht der Stein der Weisen zur Erklärung der Lebensvorgänge gefunden.

Die Methoden, welche heute für die  $p_H$  Bestimmung angewandt werden, beruhen auf den verschiedensten Voraussetzungen. Die älteste und auch die exakteste Methode ist die Bestimmung durch die Gaskette. An der Berührungsfläche verschieden konzentrierter Lösungen eines Stoffes entsteht ein elektrisches Potential. Die Größe des Potentials ist nach Nernst proportional der Konzentrationsdifferenz beider Lösungen. Je größer der Unterschied der Konzentrationen ist, desto größer wird das elektrische Potential. Taucht man einen Platindraht, der mit Wasserstoffgas gesättigt wurde, in eine Lösung, welche  $H^+$  Ionen enthält, so wirkt der Platindraht wie eine Lösung von  $H^+$  Ionen in Platin. Wird ein solcher mit  $H^+$  Ionen gesättigter Platindraht in eine Lösung mit bekanntem  $p_H$  getaucht, so wird ein solches Potential erzeugt.

Verbindung beider Potentials ein Strom

beiden Lösungen proportional ist. Man kompensiert durch Vorschalten einer Wheatstoneschen Brücke mit bekanntem Widerstand das stärkere Potential so lange, bis kein Strom mehr durchfließt. Aus den gefundenen Zahlen der Kompensation kann die ursprüngliche Potentialdifferenz und dadurch die Konzentration der  $H^+$  berechnet werden. Der Umstand, daß die Platinelektroden stets mit Wasserstoffgas neu gesättigt werden müssen, ist bei einer neu eingeführten Chinhydronelektrode vermieden. Die Chinhydronelektrode kann man aber bei alkalischer Reaktion nur unter besonderen Bedingungen verwenden. Für die

Bestimmung  
der Wasserstoff-  
ionenkonzen-  
tration

ärztliche Praxis hat die Indikatorenmethode zur Bestimmung der  $[H^+]$  große Bedeutung gewonnen. Das, was man früher mit Reaktionspapieren (Lackmus, Kongo) grob qualitativ ausgeprüft hat, kann man jetzt mit einer Serie von Farbstoffen, deren  $p_H$  beim Umschlag genau bekannt ist, zahlenmäßig ausmessen. Die Reihe von Farbstoffen mit verschiedenem  $p_H$  ist für die Untersuchung des  $p_H$  des Harnes durch die Indikatorenmethode von Michaelis in ein System gebracht worden. Einfache Schaukasten (Komparatoren) er-

saure wird aus der gebundenen entstehen. Hat man den Wert der freien und der gebundenen Kohlensäure durch besondere analytische Methoden im Blut festgestellt, so läßt sich nach folgender Gleichung

$$p_H = p_K + \log \delta + \log \frac{[Hicarb]}{[CO_2]}$$

das  $p_H$  berechnen (s. S. 564 Erl).

Die Ermittlung des  $p_H$  einer an Der Ausdruck „aktuelle unterscheiden zwischen aktuelle

Die aktuelle  
ationsacidität  
menge. Diese

Tatsache möge folgendes Beispiel erläutern. Eine starke Säure, z. B.  $HCl$ , ist in wäßriger Lösung vollständig dissoziiert. Lost man Essigsäure und Salzsäure in molaren Mengen in einem Liter Wasser, so hat man Normalösungen dieser Säuren. Jeder Kubikzentimeter dieser Normalösung von Essigsäure und Salzsäure gebraucht 1 ccm der Normalösung einer Lauge zur Neutralisation. Jede Volumeneinheit der beiden Normalösungen hat die gleiche Titrationsacidität, trotz dem ist die aktuelle Reaktion eines Kubikzentimeters n. Essigsäure und eines

+  $CH_3COO^-$  unvollständig, daher die aktuelle Reaktion niedriger.

Bei der Titration einer starken Säure mit einer starken Base erfolgt der Umschlag von der sauren nach der alkalischen Seite mit einem Tropfen scharf und plötzlich. Das  $p_H$  schnell momentan von niedrigen Werten auf sehr hohe Werte im alkalischen Gebiet. Im Gegensatz zu den starken Säuren vollzieht sich der Übergang vom sauren ins alkalische Gebiet bei der Neutralisation schwacher Säuren unscharf und langsam. Die Essigsäure, eine schwache Säure, ist nur zu T. in ihre Ionen  $H^+ + CH_3COO^-$  gespalten, ein nicht unbeträchtlicher Teil befindet sich undissoziiert in Lösung. Versucht man diese schwache Säure mit Natronlauge zu neutralisieren, so bildet sich Natriumacetat, das nahezu vollständig in  $Na^+ + CH_3COO^-$  gespalten ist, und undissoziiertes  $H_2O$ . Durch Wechselwirkung mit den immer vorhandenen Ionen des Wassers bildet sich aus dem Acetat und dem  $H^+$  des Wassers undissoziierte Essigsäure, während die freien  $OH^-$  Ionen des Wassers restieren. Die Konzentration der  $H^+$  nimmt daher von Anfang an ab. In gleichem Maße wie die freien Ionen der schwachen Säure durch den Neutralisationsvorgang abgefangen werden, tritt eine Spaltung

des undissoziierten Anteils ein. Es nimmt also von Anfang an bei der Neutralisation der Essigsäure mit Natronlauge die Wasserstoffionenkonzentration nicht ruckweise sondern allmählich ab bis die neutrale Reaktion erreicht ist. Erst nach dem Durchlaufen dieses breiten Gebietes bewirkt ein weiterer Zusatz von Natronlauge ein rasches Ansteigen auf hohe  $p_H$  Werte. Die Salze

Säure die betreffende schwache Säure in Freiheit gesetzt wird welche nur z. T. dissoziiert ist und dadurch nur einen allmählichen Anstieg der  $H^+$  nach der sauren Seite zuläßt.

Diese abstoppende Wirkung der Salze schwacher Säuren gegen die Einwirkung starker Säuren und Laugen heißt man Pufferung. Je mehr Salze schwacher Säuren in einer Lösung vorhanden sind desto verzögerter kommt der Zusatz einer stark dissoziierten Säure im Falle des  $p_H$  zum Ausdruck. Eine Pufferlösung kann auch sehr stark verdünnt sein ihre Pufferwirkung hängt nicht von der absoluten Menge sondern nur von den molaren Mengenverhältnissen der beiden Puffersubstanzen zueinander ab.

Puffergemische (phosphorsaure citronensaure essigsäure und borsaure Salze Glykokoll) haben nicht nur für die Durchführung der Bestimmungen der  $H^+$  Konzentration mit der Indikatorenmethode Bedeutung. Puffergemische sind auch in allen Flüssigkeiten des Organismus vorhanden und spielen hier an den Orten des Zellstoffwechsels wo trotz starker Umsetzungen die lokale Reaktion d. h. das  $p_H$  konstant gehalten werden muß eine Rolle.

Puffer  
substanzen  
der Säfte

Die wichtigsten Puffersubstanzen der Körpersäfte sind die Salze der Kohlensäure mit verschiedenen Kationen in erster Linie das Natriumbicarbonat ferner das primäre und sekundäre Natriumphosphat auch organische Substanzen mit nicht ausgesprochener Säurenatur wie das Hämoglobin und die Eiweißkörper.

Pufferung der Gewebssäfte verschlechtern und dadurch Krankheitserscheinungen hervorrufen können.

Um die Titration einer gepufferten Lösung im Gegensatz zu einer ungepufferten Lösung zu veranschaulichen sei das Beispiel des Magensaftes gewählt. Titriert man reine Salzsäure der gleichen Konzentration wie im Magensaft ( $p_H = 2$ ) mit Natronlauge so springt das  $p_H$  plötzlich beim Neutralitätspunkt auf  $p_H = 12$ . Alle Indikatoren schlagen bei dieser Titration fast gleichzeitig

Absättigung dieser als Puffer wirkenden Säuren kommt auch hier bei der Titration nach der alkalischen Seite bei  $p_H = 8$  mit Phenolphthalein als Indikator zustande.

Eine der wichtigsten Konstanten des Organismus ist die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden  $p_H$  an den Orten des Zellstoffwechsels und in den Säften.

Reguliert von den  
konstanten  $p_H$   
im Organismus

Englische und amerikanische Untersucher leisteten zur Aufklärung dieser komplizierten Regulationen die Pionierarbeit. Von deutschen Untersuchern waren es vor allen Dingen Michaelis und Rona, die methodisch und H. Straub

gezeichnete Regulationen verfügen um vor einer Dauerung geschützt zu sein und sein  $p_H$  konstant zu erhalten. Der Regulationsmechanismus ist bei der Wichtigkeit dieses Vorganges nicht einseitig angelegt sondern vollzieht sich auf den verschiedensten Wegen: erstens durch die Atmung und den Abtransport von Kohlensäure, zweitens mittels Puffersubstanzen und drittens durch die Niere, welche imstande ist sauren und alkalischen Harn zu bereiten und dadurch sowohl  $H^+$  wie  $OH^-$  zu entfernen. Einen größeren Anteil an der Regulation hat auch die Haut.

Das Atemzentrum in der Medulla oblongata bewirkt die Koordination der entsprechenden Muskelbewegungen der Atmung. Periodische Erregungen gehen vom Atemzentrum zu den motorischen Neuronen der spinalen Segmente des Rückenmarkes weiter. Das Atemzentrum wird wie alle nervösen Zentren auch durch zentripetale nervöse Reize beeinflusst. Derartige nervöse Reize dürften in erster Linie von der Lunge aus, aber auch von anderen Organen aus dem Atemzentrum auf afferenten Bahnen zustromen. Parallel zu diesen nervösen Reizen geht der humorale Reiz des strömenden Blutes. Früher glaubte man es wäre der Sauerstoffgehalt des Blutes, welcher den konstanten Reiz für das

Regulation des  
Funktions der  
Atmung

des Ounces zu viel ist durch die Kohlensäurespannung des Arterienblutes bewirkt wird. Haldane und Priestley<sup>1</sup> konnten fernerhin zeigen, daß die  $CO_2$  Spannung in den Lungenalveolen der  $CO_2$  Spannung des Arterienblutes gleichzusetzen ist. Das venöse Blut gelangt nämlich nicht direkt zum Atemzentrum.

Die Alveolen seinerseits sind mit dem venösen Blut in Verbindung. Der  $CO_2$  Gehalt der Alveoluluft durch Diffusion zu, das die Lunge verlassende arterialisierte Blut hat die gleiche erhöhte  $CO_2$  Spannung. Die Folge wird sein, daß das überschüssige

wirksam für die Atmungsregulation nicht die  $CO_2$  als solche ist, sondern daß es die im wesentlichen durch die  $CO_2$  bestimmte Gesamtsäureität des Blutes ist, auf welche das Atemzentrum anspricht. Winterstein<sup>2</sup> hat als erster diese Überlegungen dahin formuliert, daß nicht die Kohlensäurespannung als solche, sondern die aktuelle Reaktion des Blutes, d. h. die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes den wahren Reiz des Atemzentrums ausmacht (Reaktionstheorie).



Beziehungen  
der kompensierten  
und dekompen-  
sierten  
Acidose und  
Alkalose zur  
Alkalireserve

bestimmten Alkalireserve (s S 317) In dem Feld des normalen Bezirkes der Kohlensäurebindungskurve wird in dem obigen Diagramm durch die Wasserstofflinien  $p_H = 7,5$  und  $p_H = 7,3$  der eukapnische Bezirk der normalen Arterienpunkte begrenzt, dem auf der Abszisse die abgemessenen  $\text{CO}_2$ -Spannungen von 35–45 mm Hg entsprechen. Die außerhalb dieses Bezirks gelegenen Punkte zeigen einen pathologischen Zustand des Blutes an. Verläuft die Bindungskurve

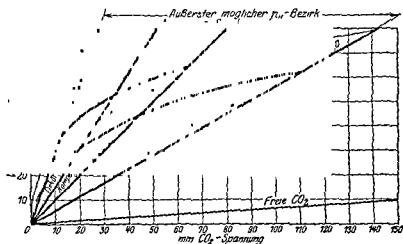


Abb 85 (aus Straub Erg Ion Med 25 1924)



liegt zwar oberhalb des normalen Bezirks aber zwischen den Linien normaler Wasserstoffzahlen. Dieser Zustand entspricht einem kompensierten Alkal

dekompenziertem Alkaliüberschuß oder echter Alkalosis. Ist durch unzureichende Ventilation die  $\text{CO}_2$  Spannung auf abnorm hohe Werte angestiegen ohne daß gleichzeitig entsprechende Mengen Alkali dem Blut zugeführt werden so liegt der Arterienpunkt oberhalb des Unterrandes des normalen Bindungsbezirks und rechts vom normalen Reaktionsbezirk. Es resultieren zu saure Werte die in diesem Falle durch die  $\text{CO}_2$  allein hervorgerufen werden (dekompenzierter  $\text{CO}_2$  Überschuß). Man sieht daß man mit Eintragen des Arterienpunktes sofort eine des Säurenbasengleichgewichts im Blut meisten der auf Grund des Diagramms in

sachlich  
in dem c  
Atmungs  
stellung

b  
er  
t  
n

punktion ist die Voraussetzung für die Unterscheidung der verschiedenen Formen der Atemstörung die durch eine Verschiebung des Säurenbasengleichgewichts ausgelöst werden

Einfluß der  
Nahrung auf die  
 $\text{CO}_2$  Spannung

Schon unter physiologischen Bedingungen zeigt sich daß die Atmungsaktivität ein wichtiger Faktor in der Regulation des Mineralstoffwechsels ist. Die Nahrungsaufnahme und die Verdauung bedingt eine erhebliche Verschiebung in dem Säuren Basen Gleichgewicht des Organismus. Im Magen werden plötzlich große Mengen von sauren Valenzen abgegeben die sich in dem  $p_H$  des Magensaftes nach einem Probefrühstück von 1.77 ausdrücken. Im Darm ist zwar die Reaktion nicht erheblich nach der alkalischen Seite verschoben jedoch sehen wir auch hier daß sich  $p_H$  von 7.7 im Durchschnitt durch die Sekretion der setzen der Resorption in Nahrungsspaltprodukte

von Porges<sup>7</sup> und seinen Mitarbeitern mitgeteilt die eine Erhöhung der  $\text{CO}_2$  Spannung im venösen Blute fanden. Straub<sup>8</sup> und seine Mitarbeiter untersuchten die  $\text{CO}_2$  Spannung im arteriellen und venösen Blut. Sie fanden daß nach dem Frühstück und nach dem Mittagessen die  $\text{CO}_2$  Spannung etwa eine

der Salzsäureproduktion des Magens der Anstieg der  $\text{CO}_2$  Spannung ausfällt während er bei Hyperacidität verstärkt ist. Es ist nahelegend daß hier die Art der die akti Die nzen in den Magen und trotz Abwanderung alkalischer Valenzen in den Darm konstant. Die Regulation geschieht durch die Pufferung des Blutes und durch die Nierentätigkeit. Auf letztere Momente soll später eingegangen werden.

verschoben

Richtung

der CO<sub>2</sub> St

das Gleichgewicht herzustellen CO<sub>2</sub> Spannungskurve und Urinsekretion verlaufen parallel Im Schlafe ist die Kohlensäure die wesentliche saure Valenz die im Körper zurückbleibt Das Atemzentrum schläft d h es reagiert untermäßig während die Niere wie im wachen Zustande in der ursprünglichen Richtung tätig ist indem sie basische Valenzen zur Neutralisation der zurückgehaltenen Kohlensäure zu retinieren trachtet und gleichzeitig saure mit dem Harn ausscheidet Durch eine Reihe von Untersuchungen konnten Straub<sup>10</sup> und Endres<sup>11</sup> festlegen daß der Anstieg der CO<sub>2</sub> Spannung im Schlafe nicht

puffer nach der sauren Seite herbeigeführt wird

Die entgegengesetzten Verhältnisse wie im Schlafe wurden bei Erregungszuständen von mehreren Autoren beobachtet Beckmann und Straub<sup>12</sup> untersuchten Personen in denen von Beckmann die Erregungszustände und CO<sub>2</sub> Spannung im Z

Kohl

die g

ciert künstlicher Atmung Diese Autoren glauben daß durch die Abnahme

der CO<sub>2</sub> S

verfolgt

ley<sup>13</sup> fan

verschied

widersprechenden Verhältnisse zu klären und fanden in Selbstversuchen daß die CO<sub>2</sub> Spannung bei den untersuchten Personen sich in verschiedenen Jahreszeiten individuell verschieden verhält während einer der Untersuchten analog den anderen Personen keine Störungen der CO<sub>2</sub> S

Einfluß der  
Temperatur

Die Untersuchungen von Beckmann und Straub<sup>12</sup> zeigten eine gleiche Höhenlage der Bindungskurve mit den Jahreszeiten Im Mai lag die Bindungs



Atmung bei Arbeit heißt man „Arbeits dyspnoe“. Sie ist der selbsttätige Reaktionsvorgang auf die durch endogene Vorgänge vermehrte Kohlensäurebildung. Bei gesunden Menschen genügt dieser Regulationsmechanismus um die Wasserstoffzahl des Blutes konstant zu erhalten. Der gleiche Vorgang wird ausgelöst, wenn man künstliche Gasgemische atmen läßt, die mehr  $\text{CO}_2$  enthalten als atmosphärische Luft. Die Arbeits dyspnoe wird dadurch noch vertieft, daß auch der Blutpuffer durch überreichliche Säureproduktion bei der Muskelarbeit in Anspruch genommen wird. Die auftretende Fleischmilchsäure nimmt einen nicht geringen Grad des Natriumbicarbonatpuffers in Anspruch und verursacht dadurch eine Verringerung der Alkalireserve, eine Hypokapnie des Blutes.

Die Voraussetzung für einen konstanten Austausch der  $\text{CO}_2$  Spannung des Arterienblutes mit der atmosphärischen Luft ist eine normale Beschaffenheit des Lungengewebes. Ist der Gasaustausch im Lungengewebe durch eine Erkrankung der Alveolen, sei es durch entzündliche Vorgänge, sei es durch Veränderungen des Lungengewebes mechanischer Art gestört, so wird das Gleichgewicht der  $\text{CO}_2$  Spannung der Alveolarluft mit dem Arterienblut beeinträchtigt, erfahren, sofern nicht das restierende intakte Lungengewebe einen Ausgleich zu schaffen vermag. Kann dieses Gleichgewicht nicht durch das

Pulmonale  
dyspnoe

eventuell sogar niedriger als sie in der Norm zu sein pflegt. Die Wasserstoffionenkonzentration des Arterienblutes kann bei dieser Form der Dyspnoe normal sein, wenn es durch vermehrte Atmung gelingt, die alveolare Kohlensäurespannung so weit herabzusetzen, daß trotz der Störung des Gasaustausches in den Lungen die arterielle  $\text{CO}_2$  Spannung normal ist. Kann die Atmung diese regulatorische Funktion nicht genügend erfüllen, so wird die  $\text{CO}_2$  Spannung des Arterienblutes zu hohe Werte zeigen, da der Blutpuffer bei gegebenem Bicarbonatgehalt die vermehrte Kohlensäure nicht ausregulieren kann. Die Folge bei

erhöhter  $\text{H}^+$  Konzentration im Blut, die nicht immer mit der  $\text{H}^+$  Konzentration des Blutes gleichzusetzen wäre und ihr unter Umständen nicht parallel zu gehen brauche, veranlaßte Straub<sup>19</sup> das klinische Bild einer centrogenen Dyspnoe aufzustellen. Winterstein<sup>2,3</sup> versuchte zu zeigen, daß örtliche Störungen des Gasaustausches zwischen Gewebe und Blut vorkommen. Liegen derartige

Störungen vor, so kann die  $\text{H}^+$  Konzentration im Gewebe höher sein als im Blut, was zu einer lokalen Vermehrung der Kohlensäureproduktion führt, die wiederum die Atmung vertieft. Es ist daher möglich, daß die Dyspnoe bei Arbeit auch durch örtliche Störungen des Gasaustausches hervorgerufen wird.

ortliche Störungen der Gewebsatmung im Zentrum selbst vor, so kann trotz normaler Reaktion des Blutes die Reaktion im Atemzentrum selbst nach der sauren Seite verschoben sein und dadurch eine vermehrte Tätigkeit ausgelöst werden. In dem Fall der reinsten centrogenen Dyspnoe wurden wir bei normaler  $\text{CO}_2$  Spannung des Blutes eine übermäßige Lungenventilation bekommen und dadurch eine Ausschwemmung der Kohlensäure mit einer Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite resultieren sehen. Die centrogene Dyspnoe ist dahin zu definieren, daß bei abnorm niedriger  $\text{CO}_2$  Spannung in den Alveolen und im Arterienblut eine normale Alkalreserve und Eukapnie des Blutes besteht während die  $\text{H}^+$  Konzentration des Blutes sich nach der alkalischen Seite verschiebt. Die centrogene Dyspnoe findet sich bei Erkrankungen der Hirngefäß-anatomischer und funktioneller Natur. Auch bei Nierenkranken konnte die Dyspnoe auf derartige Störungen im Atemzentrum zurückgeführt werden. Letzten Endes sind die bereits besprochenen Formen von abnormer Atmungsregulation im Schlafe und bei Aufregungszuständen auch zentraler Natur, da man bei diesen Formen eine unterschwellige Einstellung des Atemzentrums annimmt. Gewisse Formen der Atmungsstörung mit periodischen Schwankungen (Cheyne Stokesche und Kußmaulsche Atmung) dürften zum Teil auch durch abnorme Verhältnisse der Blutversorgung des Atemzentrums erklärt werden können. Jedoch liegen die Verhältnisse hier zweifellos komplizierter, da bei diesen periodischen Atemstörungen sowohl Sauerstoffmangel als auch das Auftreten abnormer Stoffwechselprodukte den normalen Reiz für das Atemzentrum, die Kohlensäure überwiegen. Haldane vergleicht die Rolle der Kohlensäure bei der normalen Atmung mit dem Schwungrad einer Dampfmaschine, das den gleichmäßigen Gang der Maschine gewährleistet. Wird der Gang des Schwungrades durch andere Kräfte ungleichmäßig, so erfolgt die Bewegung stoßweise. Vermögen andere Vorgänge den ständig gleichlaufenden Reiz der Kohlensäure zu übertönen, so erfolgt die Atmung ruckweise und unregelmäßig. Dieses Bild ist zwar sehr anschaulich, es gibt aber über die letzten Ursachen der periodischen Atmung keinen eindeutigen Aufschluß.

Cheyne  
Stokes und  
Kußmaul  
Atmung

Kardiale  
Dyspnoe

Als kardiale Dyspnoe bezeichnet man eine Form von Kurzatmigkeit, die ebenfalls durch eine Störung des Gasaustausches in den Lungen durch Stauungserscheinungen in dem Lungengewebe, verursacht sein kann. Straub<sup>20</sup> stellt die pulmonale Komponente der kardialen Dyspnoe nicht in den Vordergrund, sondern versucht nachzuweisen, daß bei der kardialen Dyspnoe noch andere Faktoren für die Überventilation in Frage kommen. In erster Linie sucht er auch für die kardiale Dyspnoe Störungen im Atemzentrum selbst heranzuziehen und sie als Spezialfall einer „centrogenen Dyspnoe“ hinzustellen. Die hohe  $\text{CO}_2$  Spannung des Venenblutes bei kardialer Stauung treibt auch die  $\text{CO}_2$  Spannung des Gewebes in die Höhe, so daß Straub die Vorstellung für gangbar hält, daß auch im Atemzentrum selbst eine Kohlensäurestauung stattfindet und eine zentrale Dyspnoe auslöst. Bei der kardialen Dyspnoe findet man eine Kohlen-säurestauung nicht nur im Atemzentrum sondern in allen Geweben durch den verlangsamten und ungenügenden Blutumlauf, so daß es allenthalben zu einer Verschiebung der Gewebsreaktion nach der sauren Seite kommen dürfte. Die Zirkulation zu und glaubt daß  
Stoffwechsel  
und dadurch  
neben der Verschiebung nach der sauren Seite durch die Kohlensäureanreicherung  
auch eine Verminderung der Alkalreserve herbeiführt. Man muß also zur

Erklärung der kardialen Dyspnoe eine pulmonale eine cerebrale und eine hamatogene Ursache heranziehen

Bevor wir auf die hamatogenen Ursachen der Dyspnoe näher eingehen müssen wir uns den Mechanismus veranschaulichen mit dem das Blut in stande ist eine Verschiebung der  $H^+$  Konzentration hintanzuhalten und um gleich Die Blutpuffer als Regulator des  $p_H$  im Blute sinnig mit der Atmung die Konstanz des  $p_H$  des Blutes zu gewährleisten

Es ist schon lange bekannt daß der Zusatz von verhältnismäßig großen Mengen Säuren oder Laugen zu Blut oder Plasma im Gegensatz zum Verhalten des Wassers

herbeiführt

Eiweißgehalt

Vorganges blieb aber unklar bis die Gesetze der elektrolytischen Dissoziation auf das Blut Anwendung fanden

Wir haben bereits im Anfang dieses Kapitels besprochen daß Lösungen die Salze schwacher Säuren mit starken Basen enthalten bei Zusatz erheblicher Säure und Laugenmengen nur geringe Veränderungen im  $p_H$  erfahren und Puffer (Sorensen<sup>21</sup>) genannt werden eine Wirkung die in der ursprünglichen Bezeichnung Tampons ausgezeichnet zum Ausdruck gebracht wird aus der Vorstell

und bei

mit der

Umsetzu

daß die im Stoffwechsel entstehenden sauren und basischen Produkte die Blut flüssigkeit in ihrer konstanten Reaktion bedrohen Zweifello ist die Atmung mit ihrer Fähigkeit große Mengen Kohlensäure abzdunsten und dadurch dem Blut saure Valenzen zu entziehen der wirksamste Regulator und die größte Sicherheitsvorrichtung um die Konstanz der aktuellen Reaktion des Gleich gewichtes zwischen  $H^+$  und  $OH^-$  Ionen im Blute zu gewährleisten Hierbei spielt die Kohlensäure nicht nur die Rolle eines nutzlosen Abbauproduktes sondern eines selbsttätigen Regulators der den Ausgleichsmechanismus durch seine Einwirkung auf das Atemzentrum auslöst In einer grundlegenden Arbeit zeigte H. H. Meyer<sup>22</sup> daß das Maß der Sauerung nicht wie dies Walter<sup>23</sup>, ein Schüler Schmiedebergs angibt allein von dem Kohlensäuregehalt des Blutes in seiner Relation zur Atmung Temperatur und Barometerstand abhängig ist sondern in weitgehendem Maße vom Blute selbst beeinflusst wird und von

ad deren  
Puffer

g  
[  
z  
v  
t  
dust

pufferwirkung kommt aus diesem Grunde dem Vollblut zu und nicht dem Plasma oder Serum, eine Tatsache, auf die bereits Zuntz in einem grundlegenden Versuch hingewiesen hat. Zuntz leitete Kohlensäure einerseits durch Serum und

mehring der Alkalireserve hervorruft. Da das Hamoglobinnatrium eine außerordentlich schwache Säure enthält, kann ähnlich wie in diesem Beispiel die Kohlensäure auch die Milchsäure das Kation an sich reißen und zur Bildung von undissoziiertem Hamoglobin und schwach alkalisch reagierendem, dissoziiertem Natriumlactat führen. Die große Menge von Milchsäure, die bei der Muskelarbeit anfallt, kann auf diese Weise paralysiert werden, indem sie teils durch den Bicarbonat- und teils durch den Eiweiß- und Hamoglobinpuffer ohne Veränderung der aktuellen Reaktion ausgeglichen wird. Diese ausgezeichnete Wirkung des Blutpuffers drückt sich am besten in dem geringen Unterschied des  $p_H$  des arteriellen und des venösen Blutes aus. Das  $p_H$  im venösen Blut ist nur um 0,02 kleiner als im arteriellen Blut, obwohl die ganzen Stoffwechselvorgänge in den Organen mit ihrer gewaltigen Produktion an Kohlensäure und sauren Zwischenprodukten zwischen arteriellem und venösem Blute liegen. Dieser außerordentlich kleine Unterschied im  $p_H$  wird erst völlig klar, wenn er als Bruchteil der tatsächlichen  $H^+$  Konzentration ausgedrückt wird. Es würde einen Unterschied von einem Milliardstel Gramm  $H^+$  pro Liter ausmachen. Dieses unvorstellbare Maß gibt einen Begriff, auf welcher minimalsten Differenzen die nervösen Regulationsorgane eingestellt sind.

Verschiebungen innerhalb des Puffersystems bei krankhaften Zuständen

Die Pufferungsvorgänge im Blute können unter krankhaften Bedingungen in der Zusammensetzung Verschiebungen erfahren, die zu klinisch greifbaren und zu diagnostisch wichtigen Unterscheidungen führen können. Zum Verständnis dieser Vorgänge wollen wir uns immer gegenwärtig halten, daß die Verschiebung der aktuellen Reaktion, eine Acidose oder Alkalose des Blutes nur in den allerseltensten Fällen meist nur kurz vor dem Tode, stattfindet, daß aber bei konstanter aktueller Reaktion Verschiebungen innerhalb des Puffersystems nach der alkalischen oder sauren Seite bei krankhaften Vorgängen sehr wohl in Erscheinung treten können. Der alte Begriff der Acidose für die Zustände bei Vergiftung mit Säuren und bei diabetischem Koma sind im strengen Sinne des Wortes nicht mehr haltbar, da eine Änderung der  $H^+$  Konzentration nur in Ausnahmefällen statthat und auch die Sauerung lediglich in einer Verschiebung des Blutpuffers sich kundtut. Es sei zunächst auf die Entwicklung des Begriffes der Acidose und Alkalose eingegangen.

Acidose  
Alkalose

Die Wasserstoffzahl des arteriellen Blutes ist bei konstanter Kohlensäurespannung nur dann normal, wenn der freien Kohlensäure eine entsprechende Konzentration von Bicarbonat gegenübersteht. Sobald der Bicarbonatgehalt des Blutes vermindert ist, entsteht trotz normaler Kohlensäurespannung eine zu hohe  $H^+$  Konzentration und eine Abdrängung der Reaktion nach der sauren Seite. Es muß durch die Atmungsregulation die Kohlensäurespannung im Arterienblut erniedrigt werden, um die Wasserstoffzahl konstant zu erhalten. Es ist verständlich, daß bei dieser Art der Kompensation die Kohlensäurespannung in den Alveolen und im Blute niedrig ist und als Ausdruck eines verminderten Bicarbonatgehaltes angesehen werden muß. Das Wesentliche des Rückganges an Bicarbonaten ist der Verlust des Alkalis, das im Körper zum Ausgleich saurer Valenzen dauernd zur Verfügung stehen muß. Man spricht daher seit Jaquet<sup>22</sup>

von einer Alkalireserve die gleichsinnig ist mit der Höhe des Bicarbonatgehaltes. Die Alkalireserve wird vermindert sobald organische Säuren in abnormer Menge im Stoffwechsel entstehen und das Alkali aus dem Bicarbonat wegnehmen (Diabetes). Ein gleicher Zustand der verminderten Alkalireserve tritt aber auch ein wenn basische Valenzen in großer Menge durch die Nieren oder den Darm ausgeschieden werden. Einer Verminderung der Alkalireserve muß ein Absinken der Kohlensäurespannung im Blut parallel gehen um die Konstanz der aktuellen Reaktion des Blutes aufrechtzuerhalten. Es ist daher verständlich daß trotz der geringen Kohlensäurespannung bei gleichzeitig erniedrigter Alkalireserve die Kohlensäurebindungskurve erniedrigt ist.

Verkwürdigerweise finden wir den gleichen Zustand des Blutpuffers auch aus der entgegengesetzten Ursache. Wird zuviel Kohlensäure durch primäre Hyperventilation abgedunstet (Hochgebirge, nervöse Hyperpnoe) so muß zur Abwehr einer alkalischen Blutreaktion d. h. zur Aufrechterhaltung des Verhältnisses freier zu gebundener Kohlensäure Alkali durch die Nieren ausgeschieden werden. Dieser Zustand der kompensierten Alkalose hat die gleiche Blutzusammensetzung zur Folge wie wir sie bei einer kompensierten Acidose antreffen. Herabsetzung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft, Absinken der Kohlensäurebindungskurve, verminderte Alkalireserve. Aus dieser Tatsache erhellt daß die Analyse des Blutpuffers allein in manchen Fällen nicht genügt, um die Ursache der Verschiebung der Säuren-Basen-Gleichgewichte aufrecht erhaltenden Puffersubstanzen zu erkennen. Lichtwitz und Mainzer<sup>27</sup> wiesen darauf hin daß in solchen Fällen die Analyse des Harnes den richtigen Finger zeigt. Bei der kompensierten Acidose sucht der Körper dem Verlust des Alkalis dadurch vorzubeugen daß er die Säuren als Ammoniumsalze ausscheidet. Gleichzeitig versucht er soweit die Nieren gesund sind die Fähigkeit der Niere die  $H^+$  Ionen des Blutes zu konzentrieren d. h. einen stark sauren Harn auszuscheiden zur Einsparung des Alkalis heranzuziehen. Wir haben also bei der kompensierten Acidose eine hohe Ausscheidung von Ammoniumsalzen bei stark saurem Urin zu erwarten bei der kompensierten Alkalose hingegen ist keine vermehrte Ausscheidung von Ammoniumsalzen vorhanden und die Urinreaktion wird durch die durch die Kompensation nötige Abgabe von Alkali nach der alkalischen Seite verschoben.

Die Vorgänge in der Verschiebung des Blutpuffers bei Sauerung und Alkalinisierung wurden zuerst bei den experimentellen Vergiftungen mit Säuren und

Experimentelle  
Säurevergiftung

Symptome der Säurevergiftung sind Steigerung der Atemfrequenz allmählich

zehnten Teil der Normalwerte  
mit Salzsäure wie auch mit  
der Kohlensäurespannung ab-  
herabgesetzt ist. Jaquet<sup>28</sup> fügte diesen Beobachtungen bei den Säurevergiftungen



gen noch das dritte wichtige Charakteristikum des Blutes hinzu daß im Blute ein großer Teil des Alkalis verschwindet Die Regulationsvorgänge des Organismus bei experimenteller Saurevergiftung drücken sich aus in Überventilation mit konsekutiver Herabsetzung der  $H^+$ -Konzentration im Blute durch Absinken der  $H^+$ -Konzentration im Blute durch starkes Herabsinken der Alkalireserve Die  $H^+$ -Konzentration sowohl bei der Salzsäure als auch bei der Phosphorsäurevergiftung konstant erhalten und der Zustand kompensiert werden Gelingt die Kompensation nicht so wird die  $H^+$ -Konzentration nach der sauren Seite verschoben und es kommt zu einer wirklichen Sauerung Nach dem Vorschlag von Winterstein sprechen wir hier von einer echten Sauerung einer Hyperacidose von einer Herabsetzung der Alkalireserve der Sauerung trifft also nur für bei Vergiftung mit starken Mineralsäuren dem Exitus statthat da der Organismus durch die besprochenen Regulationsvorgänge nicht früher verbunden mit Sauerung

perimentelle Laugenvergiftung  
 Der Alkalireserve) zu tun  
 Das Spiegelbild der kompensatorisch die Atmungsgröße sinken  
 Herabsetzung der Ventilation:

Respirationsgröße genügt  
 hohe zu treiben Auch die  
 Die Regulation durch die

Diabetische Acidose  
 Nieren erfolgt leichter als bei der Saurevergiftung Valenzen ständig Säuren zu Gebote stehen  
 perimentelle Injektionen von Natriumbicarbonat beim Menschen sehr leicht kompensiert werden ohne daß die Wasserstoffzahl des Blutes sich merklich verändert  
 Für die Erklärung von Krankheitsbildern hat die experimentelle Saurevergiftung weit größere Bedeutung als die experimentelle Laugenvergiftung Die bereits angeführten Untersuchungen der Schmiedeberg Schuler Haller vorden<sup>30</sup> und Walter<sup>31</sup> veranlaßten Naunyn<sup>32</sup> das Wesen der diabetischen Intoxikation als Saurevergiftung zu erklären Diese Lehre von der diabetischen Acidose wurde durch die Schuler Naunyns noch vertieft indem sie zeigen konnten daß tatsächlich beim Diabetiker abnorme Säuren im Blute auftreten

beschriebenen großen Atmung des Diabetikers die allmählich in Atemverflachung übergeht außerordentliche Ähnlichkeit Die von der Naunynschen Schule

fähigkeit des Diabetikerblutes in gleicher Weise wie bei der Saurevergiftung stark

herabgesetzt ist Normalzahlen für den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes sind 17 Vol.-% bei 40 mm Spannung Beim Diabetischen können diese Werte

deutung und ein Wert unter 20 mm zeige an daß ein Koma droht Naunyn hat in seiner Annahme daß im Blut des schweren Diabetischen ähnliche Ver

reaktion zu wahren

Der Organismus verfügt neben der Möglichkeit, mit der Atmung Kohlen Regulation der Atmung

die Urinreaktion zwischen  $1 \times 10^{-5}$  und  $0.3 \times 10^{-5}$  Bei Belastung mit Basen kann aber auch die normale, gesunde Niere einen stark alkalischen Urin sezernieren Die normale saure Reaktion des Urins ist durch die primären Salze der Phosphorsäure bedingt Die Urinreaktion ist weitgehend von der Kost abhängig Bei reiner Fleischkost kommt es infolge des Schwefel und Phosphorgehaltes zur Ausscheidung von schwefel und phosphorsauren Salzen und dadurch zur Sauerung Bei reiner vegetabilischer Kost kommt es durch Verbrennung der Alkalisalze organischer Säuren zu einem vermehrten Anfallen basischer Valenzen und dadurch zur alkalischen

von basischen und sauren entstehen auszugleichen eine Einschränkung d

produzieren zu können eintreten kann Es ist verständlich, daß bei einem schwerkranken Ausscheidungsorgan die Funktion der Variabilität der Harnreaktion so weit eingeschränkt ist, daß die Zuwanderung saurer und alkalischer Valenzen nicht mehr genügend ausgeglichen wird, und die beiden anderen Regulations-

Befund von Jaksch<sup>33</sup> Diese Autoren brachten die Beobachtung der herabgesetzten Kohlensäurespannung mit der Nierenerkrankung in Zusammenhang, indem sie annahmen, daß bei schweren Nierenstörungen nicht genügend Säuren

und freier Kohlensäure zu schaffen Straub und Schlayer<sup>34</sup> stellten sogar die Frage zur Diskussion „Ist die Uramie eine Säurevergiftung?“ Wenngleich die mit dieser Frage hypothetisierte Auffassung der Uramie sich nicht als zu treffend erwiesen hat, so ist doch die von diesen Untersuchern angegebene

scheidung im Verhältnis zum Gesamtstickstoff bei schwer Nierenkranke verringert sei Diese Untersucher erkannten in klarer Weise das gegensätzliche Verhalten des Uramischen und des Komatösen Bei beiden ist die Kohlensäurespannung im Blute herabgesetzt, bei dem einen die Ammoniakausscheidung gesteigert bei dem anderen die Ammoniakausfuhr verringert Während Begun und Munzer<sup>35</sup> glauben, daß das Unvermögen des Uramischen Ammoniak mit der Niere auszuschcheiden auf dem Unvermögen, Ammoniak in der Niere abzuspalten, beruhe sieht Straub<sup>36</sup> in der verringerten Ammoniakausscheidung des Uramischen eine Ausscheidungsunsuffizienz der erkrankten Niere Begun und Munzer führten Belastungsproben der erkrankten Niere mit Salzsäure aus und zeigten, daß der Nierenkranke dieses Einstromen von sauren Valenzen nicht wie der Normale durch eine momentane Ausscheidung von Ammoniak beantwortet, sondern mehrere Tage braucht, um im Urin den Zustrom der sauren Valenzen auszuschleiden und gezwungen ist, einer Säuerung des Blutes durch eine starke Verminderung ähnliches Verhalten siehe Palmer<sup>37</sup>, Peabody<sup>38</sup>)

bicarbonicum per os, so wird spätestens nach der zweiten Gabe der Urin gegen Lackmus alkalisch Bei Nierenkranke muß man bis zu 80 g geben, ehe Alkalmie eintritt Beckmann<sup>39</sup> suchte durch eine Probekost die Leistungsfähigkeit der Niere für die Säuren Basen Ausscheidung zu ermitteln Bei saurer Kost wird der Urin beim Nierengesunden sehr bald nach der Mahlzeit stark sauer, um wieder nach einigen Stunden zur normalen Reaktion zurückzukehren Das entsprechende Verhalten tritt nach basischer Kost ein Wir sehen bei normaler Funktion der Nieren eine außerordentliche Variationsbreite der Harnreaktion die in gewisser Analogie aber nicht Paralleltat steht zur Fähigkeit der Niere, einen konzentrierten und verdünnten Harn zu bereiten Eine schwerkranke Niere kann den Anforderungen, die eine abwechslungsreiche Ernährung, eine saure oder basische Kost, an die Variation der Harnreaktion zur Aufrechterhaltung des Säuren Basen Gleichgewichts stellt, nicht mehr nachkommen Es muß zum Ausgleich der Blutpuffer herangezogen werden, so daß die Senkung der Kohlensäurespannung im Blute dieses Unvermögen ausgleichen muß Inwieweit die Senkung der Kohlensäurespannung, die nach Angaben von Straub und Schlayer<sup>34</sup> so tief wie im Coma diabeticum sein kann, tatsächlich durch Retention abnormer Säuren bedingt ist, kann trotz großer Wahrscheinlichkeit nicht mit Sicherheit entschieden werden

Ist der Blutpuffer nicht mehr imstande, die aktuelle Reaktion des Blutes zu erhalten, so tritt bei Insuffizienz der Niere und des Blutpuffers eine Verschiebung der aktuellen Reaktion nach der sauren Seite ein, wie dies zuerst Poulton

und Ryffel<sup>40</sup> nach der Gleichung von Peters Barcroft durch Bestimmung der Sauerstoffsättigung gefunden haben. Diese Beobachtung wurde von verschiedenen Autoren so auch von Straub<sup>20</sup> durch Feststellung der Kohlensäurebindungskurve und Bestimmung des Arterienpunktes bestätigt. Gleichzeitige Verminderung der Alkalireserve (Hypokapnie) wurde bei den meisten Nierenkranken in den Spätstadien gefunden. Das Zustandsbild des Nierensiechthums im Blut (herabgesetzte Kohlensäurespannung Hypokapnie) mit dem Coma diabeticum so große Ähnlichkeit hat ist es außerordentlich wichtig in allen Fällen die Urinalanalyse heranzuziehen sei es daß man mit Beckmann<sup>33</sup> durch verschiedene Kost die Einschränkung der Reaktionsbreite nachweist (Poikilopkrie Straub) oder indem man mit Begun und Munzer<sup>35</sup> das Verhältnis von  $\text{NH}_3$  zur Gesamt-N-Ausscheidung untersucht und die für die Nierenkrankung charakteristische Ammoniakverminderung feststellt. In einer neueren Arbeit haben Magnus Levy und Siebert<sup>41</sup> auf die Verhältnisse der Ammoniakausscheidung bei chronischen Nierenkranken noch einmal besonders hingewiesen. Die gleichen Verhältnisse für die Regulation des Säuren Basen Haushaltes wie beim Nierenkranken findet man bei experimentellen Nierenschädigungen und bei operativer Einschränkung des Nierenparenchyms. Je nach dem Grade der Störung ist die Variationsbreite für die Regulation der Kompensation durch Hypokapnie erreicht auch hier so hohe Grade daß trotz der Kompensation durch Überventilation eine Verschiebung der Tod des Tieres verursacht werden kann. Seite eintreten und dadurch der Harnreaktion eingeschränkt. Die Seite eintreten und dadurch der Harnreaktion eingeschränkt.

Bei Versagen der Niere zur Aufrechterhaltung des Säuren Basen Haushaltes können auch die anderen Ausscheidungsorgane Darm und Schweiß zur Ausscheidung saurer Valenzen mit herangezogen werden. Zweifelloser Durchfall und profuse Schweiß bei Niereninsuffizienzerscheinungen im Sinne eines solchen Ausgleichs anzusehen. Wir wissen aber noch zu wenig über derartige Funktionen des Darmes und der Haut um ein Urteil abgeben zu können inwieweit auch diese Organe unter normalen Umständen ebenfalls an der Aufrechterhaltung der aktuellen Reaktion des Blutes mitarbeiten.

Aus diesen Ausführungen ist ersichtlich auf welche vielfältige Weise der Organismus eine seiner wichtigsten Konstanten die aktuelle Reaktion des Blutes aufrechterhalten kann. Zur Analyse einer vorliegenden Verschiebung nach der sauren oder alkalischen Seite (Hyper und Hypohydrie Hyper und Hypokapnie) ist es nun ein klares Bild zu bekommen nicht angängig nur einen der kompensierenden Faktoren zu bestimmen. Es ist dringend notwendig daß alle in Betracht kommenden Faktoren Atmung Blut und Harn untersucht werden.

Nach van t Hoff<sup>42</sup> zeigen die gelösten Stoffe (unter Voraussetzung großer Verdünnung) das gleiche Verhalten wie die Gase. Es gelten daher auch für sie die Gasgesetze. Die kinetische Gastheorie nimmt an daß die Gasteilchen beim Bestreben einen möglichst großen Raum einzunehmen Druck ausüben. In umschlossenen Wänden und dadurch einen bestimmten Druck ausüben. Auch einer Flüssigkeit haben wir an Stelle der Gasteilchen die gelösten Teilchen. Auch sie üben auf die Wände des sie umgebenden Gefäßes einen Druck aus. In dem das Bestreben haben einen möglichst großen Raum einzunehmen. Den Druck den die gelösten Teilchen auf die sie begrenzenden Flächen ausüben heißt man osmotischen Druck. Das gleiche Gesetz das für die Gase gilt gilt auch für die gelösten Teilchen. Hierbei ist zu berücksichtigen daß wie in den Gasgemischen auch in den Lösungsgemischen der Partialdruck des jeweiligen Gases oder des jeweils in Lösung befindlichen Stoffes maßgebend ist. Die

Es gilt in der H-Ionenkonzentration durch Darm und Schweiß

Die Bedeutung der Osmose für den Mineralstoffwechsel

Übertragung der Lehre von den Gasgesetzen auf die Druckverhältnisse in verdünnten Lösungen zeigt uns eine der Triebkräfte des Flüssigkeitsstromes in den Geweben. Der Organismus ist bestrebt in allen seinen Teilen die Konstanz des osmotischen Druckes aufrechtzuerhalten. Die Isotonie (Isosmie) des Organismus ist an die gleichbleibende Konzentration seiner mineralischen Bestandteile gebunden, wobei ihre elektrolytische Dissoziation infolge der Einwirkung auf die Größe des osmotischen Druckes in Rechnung gesetzt werden muß. Die organischen gelösten Bestandteile wie Harnstoff, Zucker, Eiweiß üben nur einen geringen osmotischen Druck aus. Für die Messung des osmotischen Druckes in Körperflüssigkeiten steht uns die Methode der Gefrierpunktniedrigung zur Verfügung. Die Gefrierpunktsdepression des menschlichen Blutes beträgt 0,56°.

Mineralstoffgehalt des Körpers

Die mineralischen Stoffe, welche im Blutserum und verschiedenen Organen vorkommen, sind in folgender Tabelle nach Heubner<sup>43</sup> zusammengestellt.

Gehalt des normalen Blutserums an Mineralstoffen.

|                  | mg auf 100 ccm<br>Grenzwerte | mg auf 100 ccm<br>Mittel | Konzentration<br>in Äquivalenten |
|------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Cl               | 320—400                      | 355                      | 0,100 n                          |
| HCO <sub>3</sub> | —                            | 160                      | 0,026 n                          |
| SO <sub>4</sub>  | —                            | 22                       | 0,002 n                          |
| HPO <sub>4</sub> | 3—15                         | 10                       | 0,002 n                          |
| Na               | 280—320                      | 300                      | 0,130 n                          |
| K                | 16—24                        | 20                       | 0,005 n                          |
| Ca               | 8—16                         | 10                       | 0,005 n                          |
| Mg               | 1—4                          | 2 1/2                    | 0,002 n                          |
| Summe            |                              | 880                      | saure 0,133<br>bas 0,142         |

Gehalt verschiedener Organe an Mineralstoffen (Zahlen in mg %)

| Organ            | Na     | K       | Ca    | Mg    | Cl      | Gesamt<br>HPO <sub>4</sub> | wasser<br>löslich<br>HPO |
|------------------|--------|---------|-------|-------|---------|----------------------------|--------------------------|
| Haut (Kaninchen) | 179    | 204     | 18,2  | 8,5   | —       | —                          | —                        |
| Gehirn           | —      | 150—300 | 4—41  | 15    | 131—145 | 1000                       | 950                      |
| Skelettmuskel    | 150—89 | 330—400 | 3—19  | 20—30 | ca 60   | 500—700                    | 400—650                  |
| Herz             | 110    | 340     | 7—26  | 17,4  | 100—170 | 630                        | —                        |
| Lunge            | —      | —       | 14—32 | —     | 210—260 | 260                        | —                        |
| Leber            | —      | —       | 5—20  | 9—17  | 96—207  | 800—1200                   | —                        |

Bevor wir auf die wechselseitigen Beziehungen der Anionen und Kationen zueinander näher eingehen, seien die allgemeinen Beziehungen der in der Körperflüssigkeit gelösten Mineralbestandteile zu den Kolloiden erörtert, da im Organismus eine ständige Wechselwirkung zwischen elektrolytisch dissoziierten Salzen und Kolloiden stattfindet.

Kristalloide  
Kolloide

Th. Graham<sup>44</sup> lehrte uns als erster die Gesetze der Diffusion. Er konnte zeigen, daß gewisse Stoffe durch eine Membran, die mit dem Lösungsmittel durchdringt, in eine wäßrige Lösung nicht diffundieren oder wie er sagte nicht dialysieren. Derartige nicht dialysierbare Stoffe bezeichnete Graham als Kolloide, alle Stoffe, die dialysieren, bezeichnete er als Kristalloide. Man glaubte, daß eine wesentliche Unterscheidung der Kristalloide und Kolloide dadurch gegeben sei, daß die ersteren einen osmotischen Druck ausüben, die anderen hingegen keinen osmotischen Druck hervorrufen. Es zeigte sich aber, daß dies keine prinzipielle, sondern eine graduelle Unterscheidung ist, da auch



hohen, eine geringere Konzentration als das übrige Dispersionsmittel. Diese Beobachtungen sind für das Verständnis des Geschehens an der Zelloberfläche von grundsätzlicher Bedeutung. Wenn auch in der Zelle das Dispersionsmittel das Wasser ständig das gleiche ist, so erschwert doch der fortwährende Wechsel der dispersen Teilchen den Vergleich mit einfachen Modellen.

wieder im Sinne einer Bindung, die zwischen rein chemischer und Adsorptionsbindung steht, zu deuten versucht worden. Durch die röntgenspektrographischen Untersuchungen der Kolloide unterscheidet man Kolloidteilchen, die polar und apolar gerichtet sind. Für die Art der Adsorption soll die polare und apolare Orientierung der einzelnen Kolloidteilchen eine Rolle spielen, wobei als polare Kolloide Kolloide mit gleichgerichteten Teilchen und apolare Kolloide Kolloide mit ungerichteten Teilchen zu verstehen sind. Die Unterscheidung der Kolloide nach der Teilchenrichtung ist nach den Röntgenspektren möglich. Die röntgenspektrographische Untersuchung, welche uns den Aufbau gewisser Naturprodukte zu erkennen erlaubt (K. H. Meyer und Mark<sup>49</sup>), ist nur zur Untersuchung homogener, gerichteter Kolloide möglich und vorerst auf die Kolloidgemische des Organismus nicht anwendbar.

Der elektrische  
Zustand  
Isoelektrischer  
Punkt

Für die Funktion der Kolloide im Organismus ist neben der Erscheinung der Hydratation und Adsorption ihr elektrischer Zustand von Bedeutung. Sie gehen in den Gelzustand über, wenn sie ihre Ladung einbüßen, d. h. wenn ihre Ladung neutralisiert wird. Man bezeichnet den Punkt, in dem die Teilchen ihre elektrische Ladung verlieren als isoelektrischen Punkt. Die meisten Kolloide flohen um isoelektrischen Punkt aus. Es gibt aber auch Ausnahmen von dieser Regel (Plasmaalbumin, Hämoglobin). Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß Elektrolyte verschiedener Ladung Kolloide isoelektrisch machen können, und daß im Organismus die Voraussetzungen für einen solchen Vorgang gegeben sind, so daß manche Zellschädigung auf derartige Ursachen zurückgeführt werden kann. In ihrer Wirkung auf den Solzustand vieler Kolloide ist bei den Neutralsalzen nur das eine Ion, d. h. das Anion bzw. das Kation maßgebend. Hofmeister<sup>50</sup> fand, daß zur Ausflockung von Hühnereiß folgende Mengen von Natriumsalzen verschiedener Säuren in Molen pro Liter ausgedrückt, zur eben eintretenden Fällung notwendig waren: Citrat 0,56, Tartrat 0,78, Sulfat 0,80, Acetat 1,69, Chlorid 3,62, Nitrat 5,42, Chlorat 5,52, Jodid und Rhodanid.

Einfluß der  
Elektrolyse auf  
die Kolloide  
Hofmeister'sche  
Reihe

Es ergibt sich folgende Reihe, wenn man die Anionen nach wachsendem Fällungsvermögen ordnet:



Einen Einfluß in der gleichen Reihenfolge sehen wir auch beim gegenteiligen Vorgang beim Quellen von Gelen. Eine ähnliche Reihe hat sich bei der Beeinflussung der Oberflächenspannung und bei der Verdrängungswirkung von adsorbierten Stoffen gezeigt. Die Quellung hat

Hofmeister'sche Reihe  
den Ionen der Proteine, des Dispersionsmittels, des Eiweißes, der Regulatorien

vorhanden sein, die den kolloiden Zustand, d. h. den Dispersitätsgrad gewährleisten, da durch die im Zellstoffwechsel entstehenden

Abbauprodukte schon ständig Änderungen des kolloiden Zustandes eintreten wurden. Hier müssen Puffersubstanzen von besonders feiner Einstellung die beim Abbau entstehenden Stoffe auffangen und die für den Dispersitätsgrad maßgebende Konstanz der Reaktion aufrechterhalten. Neben den Säuren und Basen haben auch die Salze einen großen Einfluß auf kolloidal gelöste Substanzen. Bei der Quellung eines Kolloids wird nicht Wasser allein sondern immer auch Salz aufgenommen. Im Anfange wächst die Salzaufnahme mit der Salzkonzentration, bis ein gewisses Maximum erreicht ist. Ist dieses Maximum der Salzaufnahme erreicht und tritt trotz steigender Salzkonzentration des Dispersionsmittels kein Salz mehr in das Kolloid, so wird dem Kolloid Wasser entzogen. Das Kolloid verhält sich in diesem Zustande gegenüber der Lösung wie eine halbdurchlässige Membran. Aus diesen Verhältnissen läßt sich erklären, daß die verschiedenen Kolloide im Organismus die einzelnen Salze der Gewebsflüssigkeit in verschiedener Konzentration speichern können. In diesem Sinne ist es auch verständlich, daß in den Blutkörperchen die Salze in einer anderen Konzentration als im Plasma vorhanden sind. Es dürfte kein Zweifel sein, daß die Ursache der verschiedenen Konzentration molekular gelöster Stoffe in verschiedenen Zellen des Organismus auf Adsorptionserscheinungen der Kolloide zurückzuführen ist. Bei der Besprechung des Wasserhaushaltes wird noch darauf eingegangen, daß man gewöhnlich einen osmotischen Zustand feststellen kann, in dem

kolloiden Anteils und je nach der Konzentration und den spezifischen Eigentümlichkeiten der gelösten Stoffe. Inwieweit es sich hier um reine Adsorptionsvorgänge oder um innige Verbindungen des Lösungsmittels mit dem Teilchen handelt, läßt sich schwer entscheiden. Die Fähigkeit, Wasser zu binden oder Wasser zu entbinden, hängt eng mit dem Geschehen der Resorption, Sekretion und Exkretion zusammen, wobei immer zu bedenken ist, daß im Organismus auch beim Freiwerden von Quellungswasser oder Hydratationswasser niemals destilliertes Wasser, sondern immer Salze in Wasser gelöst entbunden werden.

Die Zellen und Gewebe nehmen aus der Nährflüssigkeit Mineralstoffe auf, Regulierung des Mineralbedarfes

Die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung ist zweifellos von den Ernährungsphysiologen eine Zeitlang in den Hintergrund gedrängt worden. Man hat sich einseitig auf die Energieträger eingestellt und den Wert einer genügenden Mineralzufuhr mehr oder weniger dem Instinkt überlassen. Die in der Phy- Die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung



Mineralzufuhr nur geringe Bedeutung beigemessen wurde. Als nunmehr zu Anfang dieses Jahrhunderts von den amerikanischen Forschern Osborne und Mendel<sup>51</sup> die Bedeutung der Mineralzufuhr für die Erhaltung des Lebens und besonders des Wachstums von neuem betont wurde, wandte sich die wissenschaftliche Medizin mit verstärktem Interesse dem Problem der Mineralzufuhr zu. Es sei hier auf die propagandistischen und daher oft mißdeuteten Forderungen von Lahmann<sup>52</sup> hingewiesen, der wohl als erster in Deutschland erkannt hat, daß im eiweißfreien Milchwasser alle Mineralien vorhanden sind, die der Mensch benötigt. Lahmanns chemischer Mitarbeiter, Ragnar Berg, hat in einer großen Reihe von muhevollen Mineralanalysen den Mineralgehalt der verschiedensten Nahrungsmittel festgelegt. Ragnar Berg<sup>53</sup> unterscheidet eine saure und eine alkalische Nahrung, d. h. Nahrungsmittel, die im intermediären Stoffwechsel im wesentlichen Säuren bzw. Basen entstehen lassen. Einen Säureüberschuß lassen entstehen alle Fleischsorten und tierische Organe, Fette, Eier und Sahne. Einen Alkaliüberschuß liefern die Wurzeln und Knollen, Stengel und Blätter, die Zwiebeln und Früchte mit Ausnahme der Preiselbeeren. Zu den Blättern sind alle gebräuchlichen Gemüsearten zu rechnen. Ragnar Berg fordert für eine gesunde Kost, daß sie mehr basische als saure mineralische Äquivalente enthalte, da eine Säuerung durch allzu saure Kost, unsicherheit die Eiweißkost, Vergiftungserscheinungen im Sinne einer Acidose hervorrufen könne. Zweifellos ist eine einseitige saure Fleischkost für den Organismus nicht das Wünschenswerte, aber Ragnar Berg unterschätzt die Regulationsvorrichtungen des Körpers, welche einer Säuerung entgegenarbeiten. Bei normaler Funktion dieser Regulationen, Atmung, Blutpuffer, Niere (s. S. 575) wird es niemals zu einer Veränderung der konstanten Reaktion in den Säften kommen. Die Wasserstoffzahl der Säfte bleibt trotz saurer Nahrung konstant. Ausschließliche Fleischfresser sind ebenso lebensfähig wie Vegetarianer. Eine andere Frage ist es allerdings, inwieweit der Körper bei einseitiger saurer Fleischkost unter optimalen

den Nahrungsbestandteile aus der menschlichen Ernährung verbannen. Eine gemischte Kost, die Fleisch und reichlich Gemüse in entsprechender Form enthält, ist die gegebene Nahrung, um auch dem Mineralbedarf des Körpers zu genügen. In Deutschland ist im allgemeinen die gemischte Kost die Kost der Wahl, jedoch bedarf es sehr oft, besonders in den südlichen Gegenden Deutschlands, des besonderen Hinweises auf eine reichlichere Zufuhr von Gemüse. Auf die Zubereitung der Gemüse muß noch besonders hingewiesen werden. Ein allzu langes Kochen der Gemüse und ein Wegschütten des Abkochwassers hat ein Auslaugen der Mineralbestandteile zur Folge und macht den Wert der Gemüse als Nahrungsmittel illusorisch. Die Rohkostesser übertreiben diese Erkenntnis. Selbstverständlich steckt in der Forderung des möglichst natürlichen Genusses von Gemüse und Salaten ein Körnchen Wahrheit. Die Mineralien und Vitamine werden ihrem vollen Gehalt nach zugeführt. Eine vernünftige Zubereitung der Gemüse und Salate dürfte aber dem Rohkostgenuß vorzuziehen sein. In neuester Zeit ist das Rohkostessen mehr ein sektierender Glaube als eine vernünftige Lebensweise.

Die Nahrung des Säuglings ist in der Milch gegeben. Die Milch enthält alle Mineralien, die für den Ansatz (Mineralisation) nötig sind. Nach Heubner<sup>54</sup> werden einem Säugling von 5 kg mit 800 ccm Muttermilch pro Kilogramm die

in folgender Tabelle zusammengestellten Mengen von Mineralen verabreicht. Zum Vergleich ist die Mineralzufuhr eines 70 kg schweren Erwachsenen pro Kilogramm aus einer Durchschnittskost berechnet danebengesetzt.

|                  | Säugling | Erwachsener |
|------------------|----------|-------------|
| Na               | 95       | 100         |
| K                | 80       | 85          |
| Ca               | 50       | 90          |
| Mg               | 7        | 10          |
| Cl               | 80       | 150         |
| HPO <sub>4</sub> | (70)     | (85)        |

Der Vergleich der beiden Tabellen ist überraschend. Der wachsende Organismus bekommt pro Kilogramm weniger Mineralen als der erwachsene Organismus. Lediglich Ca macht eine Ausnahme. Phosphorsäure und Kalium ist der Menge nach pro Kilogramm ungefähr gleich. Für alle Mineralstoffe ist ein gewisser Minimalbedarf vorhanden, jedoch dürften die in der Heubnerschen Tabelle angegebenen ein Vielfaches der Minima sein, so daß beim Säugling bei ausreichender Milchkost und beim Erwachsenen bei gemischter Kost ein be-

höherem Die Zu-

Gehalt an anderen Mineralen außerordentlich von dem Boden abhängig sein dürfte, auf dem die pflanzlichen Nahrungsmittel gewachsen sind. Es wird aus diesem Grunde sehr schwer sein, Einheitzahlen für den Mineralgehalt der verschiedenen Nahrungsmittel aufzustellen.

Dehnicke<sup>55</sup> stellte an Kostformen einer Krankenhauskost die tägliche Zufuhr an Mineralen aus Mittelwerten, die in einer vierzehntägigen Ernährungspro die 85 g Na, 85 g K, 15 g Ca, 7 Tagen einer diätetischen Kur.

Die Menge der Anionen richtet sich nach dem Chlor auf das eineinhalbfache des Na (ca. 6–13 g), das Anion HPO<sub>4</sub> auf das gleiche Gewicht wie das K (4–8 g).

ein  
der

via  
tra

mit dem Cl Ion und der alkalischen Erden mit dem PO<sub>4</sub> Ion nicht augenscheinlich werden. Wir wollen deshalb in unserer Betrachtungsweise wohl Anionen

Disposition der  
Anstellung der  
Minerals off  
wechsel



auch per os gegeben wird erscheint deshalb nicht sofort im Urin weil derjenige Teil, welcher zuerst in die Gewebe wandert, erst allmählich rückläufig ins Blut gelangt und ausgeschieden wird. Eine Kochsalzzulage von 10 g wird in der Regel in 24 Stunden nahezu vollständig ausgeschieden, jedoch ist für die Ausscheidungsgröße der Bestand des Körpers an Kochsalz vor dem Versuche maßgebend. War der Bestand vor dem Versuch vermindert, so wird nur der Überschuß ausgeschieden.

Den Versuch 6 auf 150 g NaCl. Die kochsalzreichsten Organe sind Blut, Haut und Niere. Der Muskel, welcher relativ kochsalzarm ist, kann bei übermäßiger Kochsalzzufuhr reichlich NaCl aufnehmen.

Entzieht man einem Menschen plötzlich das Kochsalz, so schwemmt er es aus. Kochsalzentziehung

Magensaft mehr bildet. Da die Kochsalzzufuhr wie bereits gesagt, nicht durch

kann bei jedweder Kost bei einer in weiten Grenzen gehaltenen Kochsalzzufuhr ein Kochsalzgleichgewicht erreicht werden.

Es ist sehr schwer, von einem normalen Wert der Kochsalzzufuhr zu sprechen, weil derselbe von individuellen Umständen, namentlich vom individuellen Geschmack, ab

hängt. Der Wasserhaushalt wird bei den verschiedensten Kochsalzausscheidungen

chloride beobachtet eine Erscheinung die auch normalerweise auf dem Höhepunkt der Verdauung bei starker Salzsäureproduktion zu beobachten ist. Eine

hang zu bringen sind und nicht viel eher einer besonderen Einwirkung der Schilddrüse auf die Austauschvorgänge zwischen Unterhautzellgewebe und Blutstrom zuzuschreiben ist. Auf die Zusammenhänge des Einflusses der Schilddrüse auf den Wasseraustausch und damit auch auf das Kochsalz wird beim Wasserstoffwechsel ausführlich einzugehen sein (s. S. 620).

Bei starken Blutverlusten bei Aderlässen findet man eine Kochsalzeinlagerung (Kant<sup>46</sup>). Bei schweren Anämien die mit Hydrämie einhergehen kann die Blutkochsalzkonzentration erhöht sein ohne daß es zu einer vermehrten Kochsalzausschwemmung kommt.

Substitution des  
Halogens und  
des Alkalis

Die Frage ob das Chlor und das Natrium durch andere Halogene und Alkalien für den Betrieb des Organismus ersetzt werden können ist mehr von theoretischem als von praktischem Interesse. In gewissem Sinne kann Brom das Chlor in Form des Natriumsalzes ersetzen. Es tritt sogar nach Bromdarreichung im Magensaft Bromwasserstoff auf. Auch bei ausgiebiger Verdrängung des Chlors durch Brom sind keine Erscheinungen von Chlorhunger vorhanden. Gibt man Kochsalz, so wird das Brom rasch wieder ausgeschieden und das Chlor tritt in seine Rechte. Andere Halogene, besonders das Jod, können das Chlor, auch nicht in geringem Maße ersetzen. Das Natrium kann nur zum kleinen Teil durch andere Kationen speziell durch Kalium, ersetzt werden. Die biologisch differente Wirkung des Natrium- und Kalium Ions läßt einen Austausch des Natriums im Kochsalz ohne krankhafte Reaktion des Organismus nicht zu.

Chlorverlust bei  
dauerndem  
Erbrechen

Bei Pylorusstenosen kommt es infolge des starken Erbrechens zu einem Defizit an Chlor Ionen im Organismus. Das Blut verarmt an Chloriden. Gleichzeitig ist ein Anstieg des Bicarbonats festzustellen. Die Reaktion des Blutes wird nach der alkalischen Seite verschoben, da die Kohlensäurespannung nicht parallel dem Bicarbonatgehalt ansteigt. In welcher Weise die durch diesen Zustand chronischen Erbrechens hervorgerufene Tetanie direkt mit dem Verlust an Chlor Ionen zusammenhängt oder als eine sekundäre Folge des Chlorverlustes auf die übrigen mineralischen Bestandteile des Körpers anzusprechen ist, steht noch zur Diskussion. Die tetanischen Erscheinungen dürften wahrscheinlich mit sekundären Verschiebungen des Milieus der Blutminerale zusammenhängen.

Salzfiieber

Schaps<sup>59</sup> hat erstmals bei Säuglingen die Beobachtung gemacht, daß übermäßige Kochsalzzufuhr Temperaturerhöhungen auslösen kann. Diese von vielen Autoren bestätigte Tatsache des sog. Salzfiebers kann durch orale Gaben und durch intravenöse Injektion von Salzlosungen ausgelöst werden. Merkwürdigerweise ist die Erscheinung des Salzfiebers nicht bei allen Individuen in gleicher Weise auszulösen. Diese individuelle Verschiedenheit ist sowohl bei Säuglingen wie auch bei Erwachsenen festzustellen. Der Wirkungsmechanismus ist noch durchaus unklar. Die Tatsache, daß das Salzfiieber bei Kindern leichter zu erzeugen ist als bei Erwachsenen, gerade bei Kindern, die leichte Ernährungsstörungen haben, weist darauf hin, daß vasomotorische Einflüsse zur Entstehung des Salzfiebers heranzuziehen sind. Das Cl Ion ist nach L. F. Meyer<sup>60</sup> un-

teiligt  
Natrium  
gleich  
doch di

der Alkalien und nicht durch andere Salze der Alkalien ein Salzfiieber hervorgerufen werden kann. Als man zu Anfang der Salvarsanära das Fieber bei Salvarsaninjektionen durch reines Wasser zu vermeiden lernte, glaubte man auch, daß das Salzfiieber durch einen „Wasserfehler“ hervorgerufen wurde. Die Möglich-

charakteristischen Zeichen des infektiösen Fiebers hat Meyer und Rietschel<sup>62</sup>

und Pilokarpin zu unterdrücken ist, weisen darauf hin, daß vom vegetativen System aus das Salzfiieber ausgelöst werden dürfte. Die Tatsache, daß in ähn-

licher Weise wie Fieber auch durch größere Kochsalzgaben bei Kaninchen Glucosurie auftritt, beleuchtet den gleichsinnigen Mechanismus des Salzfiebers

Redtenbacher<sup>44</sup> und französische Autoren (Laubry<sup>45</sup> u. a.) wiesen zuerst darauf hin, daß bei der krupposen Pneumonie eine erhebliche Retention von Kochsalz stattfindet, so daß der Urin fast nahezu kochsalzfrei wird. Es scheint aber, daß nicht nur bei der Pneumonie sondern auch bei anderen fieberhaften Er-

Kochsalz  
retention bei  
fieberhaften  
Erkrankungen

beim extremsten Kochsalzhunger niemals so niedere Werte gefunden werden wie bei der Pneumonie. Die Annahme, daß im Blute das Kochsalz retiniert wird

niedrige Werte. Die direkte Ursache der fehlenden Kochsalzausscheidung im Urin ist die Senkung der Kochsalzkonzentration im Blute. Aus dieser Tatsache kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß das Kochsalz bei fieberhaften Krankheiten in die Gewebe wandert. Die Auffassung, daß etwa nur das entzündlich veränderte Gewebe durch Exsudatbildung (Pneumonie) für die Retention verantwortlich zu machen ist, hat sich nicht erweisen lassen, da der Kochsalzgehalt einer pneumonischen Lunge nicht groß genug ist, um die gesamte Retention zu erklären. Es scheint, daß für das Abfallen der Blutkochsalzkonzentration im Fieber die Abwanderung des Kochsalzes sich auf alle Gewebe erstrecken dürfte. Mit dem Sinken des Fiebers kommt es zu einer Ausschwemmung von Kochsalz, die mit der Krise der Pneumonie oft schlagartig einsetzt (s. S. 635 Wasserretention und Fieber).

Bei Erkrankungen der Niere sehen wir, daß die Leistungsfähigkeit der Niere für die Kochsalzausscheidung zurückgeht. Es kann zu einer richtigen Kochsalzretention kommen, die sich in einem vermehrten Kochsalzgehalt des Blutes und gleichlaufender Hydrämie und gleichzeitiger Retention in den Geweben mit gleichzeitiger Wasserretention als Ödem ausdrückt. Widal und H. Strauß

Kochsalz  
retention bei  
Erkrankung  
der Niere  
Nephritisches  
Ödem

gesteigerten Abtransport ebenso zur Folge, wie gleichzeitig eine erhöhte Ausscheidung durch die Niere. Die erhöhte Kochsalzkonzentration des Serums der akut Nierenkranken sei im wesentlichen ein Ausdruck der gesteigerten Austauschprozesse zwischen Serum und Geweben, so daß trotz erhöhter Serumkochsalzkonzentration zunächst eine normale Funktion der Niere vorhanden sein könne. In einer großen Reihe von Untersuchungen bei der Kriegsnephritis konnte Thannhauser<sup>46</sup> zeigen, daß auch bei der akuten Nephritis die renalen Momente im Vordergrund stehen, da vom ersten Tage der Erkrankung an die Kochsalzkonzentration im Blute und der Wassergehalt im Blute erhöht sind, die

Niere aber durch Konzentrationssteigerung im Harn diesen Anstieg nicht auszugleichen vermag. Waren nur extrarenale Momente für die Entstehung des Ödems bei akuter Nephritis verantwortlich, so müßte die Konzentration im

Extrarenale  
Ödeme und  
Kochsalz-  
retention

Kranke in schwer kachektischem Zustande, Hungernde, Myxodemkranke zeigen in den Geweben eine Kochsalzretention, die extrarenal durch gestörte Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit hervorgerufen wird. Die Genese dieser extrarenal bedingten Ödeme mit Kochsalzretention soll beim Wasserstoffwechsel noch näher besprochen werden (s. S. 634).

Unterschiede  
zwischen  
K und Na

Obgleich im großen und ganzen der Natriumstoffwechsel parallel geht mit dem Kochsalzstoffwechsel, so kommt doch dem Kation  $\text{Na}^+$  noch eine besondere stoffliche Bedeutung zu. Bock<sup>69</sup> konnte in einer Reihe von Versuchen zeigen, daß dem  $\text{Na}^+$  eine viel größere Verwandtschaft zum Wasser zukommt als dem  $\text{K}^+$ . Kahum wird leichter ausgeschieden, Natrium wird stärker retiniert. Für die Erzeugung des Ödems bei Diabeteskranken ist nach den ersten Beobachtungen von Blum<sup>70</sup> und denen vieler anderer Autoren das  $\text{Na}^+$  das Wesentliche und nicht das  $\text{Cl}^-$ . Wenn durch starke Bicarbonatgaben Ödeme erzeugt werden, so ist dies nur dadurch möglich, daß im Körper reichlich  $\text{Cl}^-$  vorhanden sind und Kochsalz retiniert wird. Im intermediären Stoffwechsel scheinen Natrium und

besondere  
Zeit über  
wurde, so

Obwohl in neuester Zeit über die Differenziertheit noch nicht gefunden. Ebenso wie Bock aus seinen Versuchen eine Verdrängung von Natrium durch Kahum im Körper an der Ausscheidung erkannte, konnte auch Gerard<sup>71</sup> durch Organanalysen eine solche erweisen. Er fütterte zwei Hunde vom gleichen Wurf parallel mit Fleisch (Verhältnis  $\text{K} : \text{Na} = 2$ ) und vegetarisch ( $\text{K} : \text{Na} = 22$ ) und fand in Leber und Niere des ersten Tieres  $\text{K} : \text{Na} = 1,28$  und  $1,25$ ; dagegen bei dem zweiten  $1,58$  und  $1,53$ . Luthien<sup>72</sup> fand analog in der Haut eines Kaninchens nach Grünfutter ein Verhältnis von  $\text{K} : \text{Na} = 0,69$ , nach Haferfütterung  $0,99$ . Das Verhältnis von  $\text{K} : \text{Na}$  im Grünfutter selbst ist  $2,28$  und im Hafer  $2,64$ . Trotzdem erscheint es nach der bereits besprochenen

beiden Alkalimetalle  
ng von  $\text{KCl}$  und  $\text{NaCl}$

auf die Oberflächenspannung von Lecithinlösung ausbalanciert wird. Beim allmählichen Übergang einer  $\text{KCl}$  Konzentration zu einer bestimmten  $\text{NaCl}$  Konzentration tritt es auf, so daß beide Salze sich hinsichtlich der Oberflächenspannung von Lecithinlösungen ausgleichen. Von Zwaard-

maker<sup>75</sup> der die besondere Wirkung des  $\text{KCl}$  auf die Radioaktivität des Kaliums zurückführt eine Eigenschaft die dem Natrium mangelt. Die Ansichten Zwaarde makers über die funktionelle Bedeutung der Radioaktivität des Kaliums sind umstritten.

Die Phosphorsäure kommt im Körper immer in der Oxydationsstufe der fünfwertigen Phosphors vor. Wir finden die Phosphorsäure in folgenden Verbindungen. Die Phosphate

1 Tertiäre Phosphate der Erdalkalien vor allem des Calciums. Sie sind als kristallinischer Bestandteil des Knochens und der Zähne vorhanden.

2 Sekundäre Phosphate der Alkalien und der Erdalkalien. Sie kommen in gelöster Form in den Sften und als Zellbestandteil vor.

3 Ester der Phosphorsäure mit Zucker sind hauptsächlich als sekundäre wasserlösliche Natriumsalze im Betriebsstoffwechsel des Muskels und der Zelle zu finden.

4 Nucleinsäuren sind ebenfalls Ester der Phosphorsäure mit einem Kohlenhydrat, die als basischen Bestandteil der mit dem Kohlenhydrat noch glucosidisch verankert ist noch Purin und Pyrimidinbasen enthalten. Die Nucleinsäuren sind Bestandteile des Zellkerns kommen aber auch in der Gewebsflüssigkeit vor.

5 Phosphatide setzen sich aus glycerinen Phosphorsäure und quarternären Aminen zusammen. Sie sind Bestandteile der Nervensubstanz.

Die Funktion der tertiären und sekundären Phosphate ist verschieden. Während die tertiären Phosphate die schwer löslichen Gerüstsubstanzen der Knochen darstellen dürften die wasserlöslichen sekundären Phosphate im wesentlichen infolge ihrer Pufferfögenenschaft zur Aufrechterhaltung der konstanten Reaktion der Gewebsflüssigkeit Verwendung finden. Die im Körper vorhandene Phosphorsäuremenge ist in ihrer Hauptmasse in Form von tertiärem Phosphat im Knochen enthalten. Nach Volkmann<sup>76</sup> enthält das gesamte Skelet eines Erwachsenen 22% Asche. Aus dem Verhältnis der Skeletasche zur Gesamtasche des Körpers ist für die Asche des Skelets 3,9% des Körpergewichts zu setzen. 55% der Skeletasche trifft auf das  $\text{HPO}_4$  Ion so daß über 2% vom Körpergewicht auf die Phosphorsäure der Knochen kommen.

Man schätzt den Bestand an Phosphorsäure beim erwachsenen Menschen auf 1—1½ kg. Der Phosphorsäurestoffwechsel ist aufs engste mit dem Stoffwechsel der Erdalkalien besonders mit dem des Calciums verknüpft. Wenn wir trotzdem zunächst nur auf den Phosphorsäurestoffwechsel eingehen so müssen wir uns stets gegenwärtig halten daß es eigentlich einen isolierten Phosphorsäurestoffwechsel nicht gibt und daß mit der Phosphorsäure zum größten Teil gleichlaufend das Kation  $\text{Ca}^{++}$  zu betrachten ist.

Aus Bilanzversuchen hat man den täglichen Bedarf an Phosphorsäure auf ca. 2,5—3,5 g pro die für den Erwachsenen geschätzt. Bedarf an basischen

Die Erforschung der Rachitis hat viele Arbeiten über den Phosphorsäurestoffwechsel mit sich gebracht. Fast der gesamte Phosphatgehalt der Frauenmilch wird beim wachsenden Menschen retiniert. Das Angebot in der Frauen-

lungen ineinander umgebaut zu werden wie dies am sinnfälligsten durch die Untersuchungen am Hühnerembryo durch Plimmer und Scott<sup>77</sup> nachgewiesen



wurde. Der wechselseitige Umbau der einzelnen Phosphorsäureverbindungen dürfte auch im späteren Leben noch möglich sein. Bei erkrankenden Enten zeigte Fingerling<sup>80</sup> daß die mit den Eiern produzierte organische Phosphorsäuremenge viel größer ist als die Menge

des Tieres. Osborne und

bei einer Nahrung, die bei

diesen Resultaten muß man annehmen, daß der Organismus aus anorganischer Phosphorsäure alle organischen Phosphorverbindungen aufzubauen imstande ist.

Für den erwachsenen Menschen ist diese Tatsache von prinzipieller Bedeutung, da der Erwachsene jederzeit aus seinen Phosphatdepots in den Knochen bei verringerter Phosphorsäurezufuhr seinen Bedarf an organischem gebundener Phosphorsäure decken kann. Jedoch dürfte beim erwachsenen Menschen und Tier lang dauernde, phosphorsäurearme Ernährung auf die Gesamtfunktionen seines Körpers nicht günstig einwirken.

man auf einem amerik.

phosphorarme Nahrung

heftig zurückgehen. Bei phosphorarmer Ernährung ist zu erwarten, daß ähnlich wie bei calciumarmer Ernährung, Veränderungen am knöchernen Skelet sich zeigen. Diese Voraussetzung trifft nur beim wachsenden Individuum zu, da der Erwachsene einen reichlichen Vorrat von Phosphorsäure in seinem Skelet hat. Beim wachsenden Organismus finden sich aber bei phosphatarmer Er-

haltung im Alter des Versuchstieres<sup>83</sup>) Die Veränderungen des Skeletts<sup>84</sup>, Lipschütz<sup>85</sup>, Durbanerweichung wie bei Kalkmangel haben eine gewisse Ähnlichkeit zu den Veränderungen bei Rachitis.

Rachitis durch eine derartige, phosphatarme Ernährung experimentell zu erzeugen, sind trotz aller gegenteiligen Behauptungen sicherlich nicht geglückt, da für die Entstehung der Rachitis in erster Linie der Vitaminmangel ausschlaggebend ist.

Im Hunger nimmt die Phosphatmenge im Körper ab, was aus dem Verhalten der Phosphate bei mangelnder Zufuhr

Verhältnis von N : P im Hunger

Aufklärung zu gewinnen, bei

gewissen Organen zu dem P

Voraussetzung für diesen Quotienten sind aber sehr zweifelhaft, da bei extremen

Verhalten der  
Phosphate bei  
mangelnder  
Zufuhr

Verhalten bei  
übermäßiger  
Phosphatzufuhr

unbeträchtlicher Mengen. Folglich sind die Resultate aus diesen Versuchs-

wechsels sind aus diesem Grunde nur in ganz langfristigen Perioden durchzuführen.

Ein Gleichgewicht ist sehr schwer zu erzielen. Man kann deshalb beim

Erwachsenen den täglichen Bedarf an Phosphat nur schätzungsweise ermitteln.

Der Mineralbedarf an  $\text{HPO}_4$  Ion dürfte ungefähr bei  $2\frac{1}{2}$  g liegen. Die tägliche

Zufuhr bei einer ausreichenden gemischten Kost beträgt nach v. Noorden<sup>87</sup>

5–7 $\frac{1}{2}$  g  $\text{HPO}_4$ . Früher ging man von der irrtümlichen Voraussetzung aus, daß

organisch gebundene Phosphorsäure für die Aufrechterhaltung des Bestandes an

organisch gebundener Phosphorsäure unbedingt von außen her zugeführt werden

muß Eine F  
Grund ihrer  
die günstige  
organischen Phosphaten sind nicht vollständig zutreffend da nach unserer  
heutigen Auffassung der Organismus aus anorganischen Phosphaten alle  
organischen Phosphate aufbauen kann Inwieweit die organischen Phosphor

Wie bereits bei der Besprechung des Phosphat Ions gesagt wurde, gehört Calcium  
zum Stoffwechsel dieses Ions untrennbar das Calcium Sehr vieles, was für  
das  $\text{HPO}_4$  Ion angeführt wurde gilt gleichsam für das  $\text{Ca}^{++}$  Dies geht schon  
aus der Tatsache hervor daß die Gerüstsubstanz im Knochen das Hauptreserve-  
lager für das  $\text{Ca}^{++}$  und für das  $\text{HPO}_4$  Ion in Gestalt von Calciumphosphat  
vorhanden ist Neben Calciumphosphat ist in den Knochen auch Calciumcarbonat  
vorhanden Es scheint, daß der Calciumcarbonatanteil des Knochens für den  
Körper eine besondere Reserve von basischen Valenzen darstellt, der bei einer  
Stoffwechselstörung, die zu einer (Diabetes), zur Absättigung der sa  
werden kann Im Tierversuch ke  
bei lang dauernder Saurezufuhr der Calciumcarbonatgehalt des Knochens zurück-  
geht Es erscheint sehr zweifelhaft, ob das in Gestalt von Tricalciumphosphat  
vorhandene Calcium in gleicher Weise bei übermäßiger Sauerung mobilisiert  
werden kann Der Calciumbestand des Körpers ist außerhalb des Knochens in  
geringerem Maße auf die übrigen Organe verteilt als der Phosphatbestand Das  
Ca kommt außerhalb des Knochens in den Organen und Säften im wesent-  
lichen als Tricalciumphosphat vor Der Gesamtbestand des Körpers an Calcium  
beträgt 0,7–1,4% des Körpergewichts (Forbes und Keith<sup>22</sup>) 99% dieses  
Gesamtbestandes befinden sich im Skelet 1% in den Organen und Weichteilen  
Besonders bemerkenswert ist, daß jede tierische Zelle  $\text{Ca}^{++}$  enthält

Es ist schwer den Kalkbedarf des Erwachsenen durch genau Standard Kalkbedarf und  
zahlen festzulegen karkbedarf  
mus mit geringen  
wird zwischen 0,4  
täglichen Nahrung  
diesen Bilanzzahler  
Erwachsenen folgende Werte

|        | $\text{P}_2\text{O}_5$ | $\text{CaO}$ | $\text{MgO}$ |
|--------|------------------------|--------------|--------------|
| Frauen | 6,3                    | 3,2          | 1,1          |
| Männer | 9,9                    | 5,2          | 1,8          |

Von ...

Einfluß des ...  
Magnesiums auf  
den Kalk-  
wechsel  
Einfluß von Magnesium in der Nahrung auf den Ca-Stoffwechsel von Bedeu-  
tung ist (Emmerich und Loew<sup>23</sup>) Eine Reihe von Autoren konnte zeigen,

daß bei gleichzeitiger Zufuhr von Magnesiumsalzen Magnesium kurze Zeit retiniert und gleichzeitig Calcium ausgeschieden wird. Ein Zusatz von Phosphaten verbessert die Ca Retention. Oehme und Wassermeyer<sup>94</sup> erwiesen, daß bei gleichmäßig gestalteter Kost, und zwar bei zwei verschiedenen Kostformen von bekannter mineralischer Zusammensetzung, Zulagen verschiedener Salze antagonistische Bilanzbewegungen der zugesetzten wie der im Milieu bereits vorhandenen Ionen auslösen. Bei diesen Versuchen tritt ein Kationen- (Na, K) und ein Anionenantagonismus ( $\text{Cl}$ ,  $\text{HCO}_3$ ) zutage. Der Ca- und  $\text{HPO}_4$ -Ansatz unter NaCl Zulage ist aus dem Ionengemisch von der absoluten Größe der Calcium und Phosphatzufuhr abhängig. KCl vermag bei einer calcium und phosphatarmen Kost, bei welcher NaCl die Calcium- und Phosphatbilanz negativ gestaltet, noch Ansatz zu erzielen. Die Arbeiten von Oehme und Wassermeyer<sup>94</sup> zeigen, wie schwierig es ist, Mineralbilanzversuche und Mineralbelastungsversuche zu beurteilen, da die Bewegungen bei Belastungen und Entziehungen mit den einzelnen Mineralstoffen nicht nur das einzelne zur Untersuchung gelangende Mineral betreffen, sondern gleichzeitig eine Bewegung im ganzen Mineralmilieu auslösen.

Die Resorption des Ca findet nach Abderhalden und Hanslian<sup>95</sup> in ionisierter Form statt. Es scheint, daß auch hier die Verhältnisse für die Resorption von den gleichzeitig im Darm anwesenden anderen gelösten Mineralen abhängig ist. Eine Resorption in kolloidaler Form scheint nach den Versuchen von Zuckmayer<sup>96</sup> ebenfalls möglich, so daß es fast den Anschein hat, als ob die Form, in welcher die Calciumsalze in der Nahrung vorkommen, für die Größe der Resorption nicht allzusehr ins Gewicht fällt.

Die Ausscheidung des Ca geschieht in der Hauptmenge durch den Darm. In der Tabelle von Zucker<sup>97</sup> sind die Ausscheidungsverhältnisse für das Ca und das  $\text{HPO}_4$  im Harn und im Kot wiedergegeben.

Ausscheidung während dreier Tage

|                             | Im ganzen |      | Kot  |      | Harn |      |
|-----------------------------|-----------|------|------|------|------|------|
|                             | g P       | g Ca | g P  | g Ca | g P  | g Ca |
| Bei Normalkost              | 9,35      | 4,44 | 3,99 | 3,17 | 5,36 | 1,27 |
| + 15 g $\text{NaHCO}_3$ p d | 9,24      | 4,41 | 4,72 | 3,42 | 4,52 | 0,99 |
| + 300 ccm n/10 HCl p d      | 9,13      | 4,35 | 3,53 | 2,94 | 5,60 | 1,41 |

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Art der Ernährung die Kalksalze mehr im Kot oder mehr im Harn zur Ausscheidung gelangen läßt.

Beim Säugling ist das Verhältnis Harn- zu Kotkalk schon durch den Wechsel von Kuhmilch und Muttermilch verschieden. Bei Brustnahrung erscheint der Kalk mehr im Urin, bei der ... Besonders hervorzuheben ist, daß bei jeder ... behalt des Kotes an Kalk vermehrt wird, da ... tettes in Gestalt von Kalkseifen zur Ausscheidung gelangt.

Bei übermäßigem Angebot von Calciumsalzen sieht man eine erhebliche Retention eintreten. Herzheimer<sup>98</sup> sah nach Zufuhr von  $\text{CaCO}_3$  eine größere ... Gestalt von ... Bei einer taglichen Gabe von 15 g Calcium lacticum trat in 50 Tagen eine Retention von über 60 g CaO ein (Voorhoeve<sup>99</sup>). In der Nachperiode wird meistens die ... Kationen werden meistens zurückgehalten, wird. Das Verhalten des

Kalk-  
ausscheidung

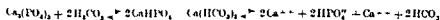
Kalkretention

der Kalkgehalt der übrigen Organe leicht ansteigen. Die Erhöhung des Kalkspiegels im Blute läßt sich bei intravenöser Zufuhr kurze Zeit nach der Injektion feststellen. Er sinkt aber bald im Verlaufe einiger Stunden auf normale Werte ab. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen scheint eine längere Ca Retention nur dann stattzuhaben, wenn gleichzeitig Phosphat Ion zurückgehalten wird. Da aber diese Retention von  $\text{HPO}_4$  Ion nur dann der Ca Retention parallel geht, wenn gleichzeitig phosphorsaure Salze gegeben werden, so ist zur Erzielung eines Ca Ansatzes gleichzeitige Phosphorsäuregabe notwendig. Heubner<sup>83</sup> zeigte, daß eine übermäßige Zufuhr von Kalksalzen durch intravenöse oder subcutane Gaben bei Katzen ein Krankheitsbild entstehen läßt, das sich durch Paresen und Lähmungen der Extremitäten kundgibt. Obwohl eine derartige Kalkvergiftung auch bei großen Kalkgaben bei Menschen niemals beobachtet wurde, so verdient doch dieses bei Tieren erzeugte Krankheitsbild auch für den Menschen Beachtung, da in den letzten Jahren große Kalkgaben zu therapeutischen Zwecken beim Menschen vorgenommen wurden.

In neuerer Zeit wurden Kalkbelastungsversuche unter Vermeidung lang  
 $\text{CaCl}_2$  zugeführt  
 Gehalt des Blutes  
 mg % der Phos  
 beim Saugling

50 mg % Nach der Belastung mit 10 g  $\text{CaCl}_2$  bei intravenöser Applikation in 10proz. Lösung zeigt normalerweise der Blutkalkwert nach 5 Minuten einen Anstieg auf 120 mg % und muß nach 2 Stunden wieder zur Norm zurückgekehrt sein. Der Wert dieser Untersuchungsmethode für die Beurteilung des Kalkstoffwechsels erscheint problematisch.

Man unterscheidet eine Verkalkung von Geweben und die Abscheidung von Verkalkung  
 Kalkkonkrementen in Sekreten und Exkreten. Zu der ersteren Form sind auch die Kalkabscheidungen in den Tubuli der Niere nach Vergiftungen (Sublimatnieren) zu rechnen. Im folgenden soll zunächst nur von der normalen und pathologischen Verkalkung in Organen gesprochen werden. Eine Kalklagerung in den Geweben kann ihren Kalk in der Hauptsache nur aus dem Blute und der Gewebsflüssigkeit beziehen. Es ist daher von prinzipieller Wichtigkeit zu wissen, in welcher Form und in welcher Konzentration sind die Kalksalze in Blut und Gewebsflüssigkeit gelöst und welche Bedingungen führen zu ihrer Abscheidung? Der Ca Gehalt im Blutserum beträgt 9—11 mg %. Wir haben bereits besprochen, daß bei gewissen Krankheiten (Rachitis, Osteomalacie, Tetanie) der Blutkalkgehalt verringert sein kann und daß bei starker Acidosis der Blutkalkgehalt höhere Werte zeigt. Fütterung mit Kalk lassen den Blutkalkgehalt nur kurze Zeit ansteigen, der Kalk verschwindet sehr rasch in die Organe. Die Meinungen über die Form, in welcher der Kalk im Serum gelöst ist, ist trotz reichlicher experimenteller Untersuchungen nicht einheitlich. Folgende Formeln dürften den tatsächlichen Verhältnissen am ehesten gerecht werden (Howland<sup>101</sup>):



Sicherlich spielt die Menge der im Serum vorhandenen absorbierten  $\text{CO}_2$  für den Löslichkeitszustand der Kalksalze eine wesentliche Rolle. Ein Absinken der Kohlensäurespannung, d. h. ein höheres  $p_{\text{H}}$  und eine stärkere Alkalinität sind für die Löslichkeitsverhältnisse des Kalkes ungünstig und beschleunigen seine Ausfällung. Umgekehrt dürfte eine hohe Kohlensäurespannung die Löslichkeit



Knorpelgewebe erfolgt. Die Voraussetzung für die Verkalkung außerhalb des Knochens ist immer eine regressive Veränderung des Gewebes, welche durch die verschiedensten endogenen und exogenen Ursachen bewirkt sein kann. Hier spielt für die Niederschlagsbildung wie Lichtwitz<sup>104</sup> zeigen konnte die Veränderung des kolloiden Zustandes eine ausschlaggebende Rolle. Regressive veränderte hyaline, nekrotische oder verkaste Gewebe wirken als Niederschlagsbildner für Substanzen, die im Blute in übersättigter oder kolloider Lösung sind. Auch die Gegenwart von Fettsäuren in Zellen auftreten können, können die gebende Moment aber ist die regressive Veränderungen gleichlaufende Minderung der Flüssigkeitszirkulation.

verursachen und das Knorpelgewebe zum Kalkfänger machen hervorgerufen werden, während bei pathologischen Verkalkungsprozessen außerhalb des Knorpels die Veränderungen, welche das Gewebe zum Kalkfänger machen und der Verkalkung vorausgehen, durch die verschiedensten exogenen und endogenen Noxen hervorgerufen werden können.

Bei der Rachitis findet sich eine starke Verminderung der Kalksalze in den Knochen. Die organische Substanz der Knochen, d. h. unverkalkter Knorpel, überwiegt. Die folgende Tabelle (Vierordt<sup>105</sup>) enthält Zahlen, die auch heute noch gelten, obwohl mit neueren Analysemethoden kleine Abweichungen für die Magnesiumwerte sich ergeben haben.

Kalkstoffwechsel bei der Rachitis.

|                        | Normaler Knochen eines 2 Monate alten Kindes |       | Rachitische Knochen |       |
|------------------------|--|-------|---------------------|-------|
|                        | Tibia  | Ulna  | Femur               | Tibia |
| Anorganische Stoffe    | 65.92  | 64.07 | 20.60               | 33.64 |
| Organische Substanzen  | 34.48  | 35.93 | 79.40               | 66.36 |
| Calciumphosphat        | 57.54  | 56.31 | 14.78               | 26.94 |
| Magnesiumphosphat      | 1.03   | 1.00  | 0.80                | 0.81  |
| Calciumearbit          | 6.02   | 6.07  | 3.00                | 4.88  |
| Leichte Salze          | 0.73   | 1.65  | 1.02                | 1.08  |
| Kollagen (oder Ossein) | 33.86  | 34.92 | 72.20               | 60.14 |
| Fett                   | 0.82   | 1.01  | 7.20                | 6.22  |

(Nach Vierordt<sup>105</sup>)

| Bestandteile    | Normal |       | Rachitisch |       |
|-----------------|--------|-------|------------|-------|
|                 | I      | II    | I          | II    |
| Wasser          | 11.07  | 11.45 | 10.63      | 10.77 |
| Cluverlust      | 37.04  | 37.25 | 42.92      | 42.53 |
| Ca              | 24.48  | 24.31 | 21.34      | 21.61 |
| Mg              | 0.10   | 0.10  | 0.53       | 0.74  |
| IO <sub>3</sub> | 33.71  | 33.33 | 30.22      | 30.54 |
| CO <sub>2</sub> | 3.20   | 3.01  | 2.61       | 2.90  |
| Cl              | 0.70   | 0.46  | 0.45       | 0.45  |
| K               | 0.30   | 0.30  | 0.31       | 0.31  |
| Na              | 0.60   | 0.68  | 0.73       | 0.73  |

(Nach Geyorck nach den Mittelwerten von Gajmann<sup>106</sup>)

Pathologisch-anatomisch ist nach Schmorl<sup>107</sup> das erste morphologische Zeichen der rachitischen Störung das Unvermögen der Kalkeinlagerung in die kleinen Inseln der vorläufigen Verkalkungszone. Das ausgeprägte Bild der

Rachitis zeigt die charakteristischen Veränderungen an der Epiphysengrenze (Verbreiterung der Knorpelwucherungszone). Die Ansicht von Aschenheim<sup>109</sup> Benjamin<sup>109</sup> und anderen Forschern, daß das Primäre des rachitischen Prozesses in einer Markveränderung zu suchen ist, konnte nicht erwiesen werden. Unseres Erachtens spielt bei der Entstehung der Rachitis eine funktionelle Veränderung der Osteoblastentätigkeit im Sinne der oben erwähnten Hypothese der normalen Knochenbildung eine wesentliche Rolle, indem das Knorpelgewebe durch un-

zum Kalkfänger wurde. Die experimentelle Rattenrachitis hat in den letzten Jahren zu einer wesentlichen Vertiefung auch der morphologischen Kenntnisse geführt.

Für den normalen Knochen ist charakteristisch, daß das relative Verhältnis der drei Bestandteile  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{CO}_2$  ziemlich konstant ist:  $\text{Ca} : \text{PO}_4 : \text{CO}_2 = 1 : 57 : 0.8$ . Dieses Verhältnis der Hauptbestandteile bleibt merkwürdigerweise auch bei der Rachitis ziemlich konstant. Nur bei fortschreitendem Alter und bei der Hungerosteopathie (Loll<sup>110</sup>) sind niederere Zahlen für die Phosphate gefunden worden. Insgesamt enthält der normale Knochen ca. 60% an  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$  und  $\text{CO}_2$ , während der rachitische aus 54% und weniger an diesen Salzen besteht.

Während die Zusammensetzung des Knochens bei der Rachitis in den Proportionen  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{CO}_2$  ziemlich konstant ist, finden sich im Serum erhebliche Abweichungen hinsichtlich des  $\text{Ca}$  und  $\text{PO}_4$  Gehaltes gegenüber Normalen. Im Serum sind wie bereits angegeben wurde normalerweise 9–11 mg %  $\text{Ca}$ . Bei der Rachitis sehen wir ebenfalls normale Zahlen für das  $\text{Ca}$  manchmal an der unteren Grenze liegende Werte. Ist der Serumkalk beträchtlich erniedrigt, so weist diese Erscheinung auf eine Komplikation mit Tetanie hin. Die Kalkverarmung der Knochen greift bei der Rachitis nicht auf das Blut über. Im Gegensatz zu diesen normalen Kalkwerten finden wir bei der Rachitis abnorm niedrige Werte für den anorganischen Phosphor. Die Menge der vorgebildeten Phosphate im Blutserum ist im Säuglings- und Kindesalter bis zur Pubertät

Kalk- und  
Phosphatwerte  
des Serums bei  
Rachitis

7113) Die Menge  
hitischer Kinder  
Gyorgy<sup>113</sup>) Der  
Phosphates im

Serum voraus, so daß man bei therapeutischen Maßnahmen an der Serumphosphatkurve die Heilungsvorgänge beobachten kann. Howland und Kramer<sup>112</sup> legen Wert auf die Beziehung von  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$  im Serum und sagen, daß das Produkt aus  $\text{Ca} \times \text{P}$  Gehalt in Milligramm normalerweise größer als 40 sein muß. Wenn es kleiner als 30 ist, sei es absolut charakteristisch für Rachitis. Die Einschätzung dieses Produktes aus  $\text{Ca}$  und  $\text{PO}_4$  Gehalt gilt nur bei Säuglingen und wachsenden Kindern; bei normalen Erwachsenen ist durch den niedrigen  $\text{PO}_4$  Gehalt eine Zahl, die kleiner als 30 ist, sehr häufig. Gyorgy weist mit Recht darauf hin, daß auch bei einer durch Tetanie komplizierten Rachitis die Howland-Kramersche Formel nicht gültig ist.

Von verschiedenen Untersuchern wurde angegeben, daß die Alkalireserve des Blutes eine deutliche Verminderung im floriden Stadium der Rachitis zeigt. Als dann noch Gyorgy<sup>113</sup> und andere Untersucher im Urin des Kindes eine vermehrte Ammoniakausscheidung fanden, hat man diese Erscheinung der „acidotischen Stoffwechselrichtung“ als ätiologisches Moment für die Rachitis

angesehen. Obwohl sowohl Titrationsacidität als auch aktuelle Reaktion des Harns des rachitischen Kindes keine charakteristischen Veränderungen aufzeigen glaubt doch Gyorgy in dem Verhältnis

$$\frac{\text{Titrationacidität} + \text{Ammoniakzahl}}{\text{N Ausscheidung}} < 100$$

einen Gesamtsäurekoeffizienten gefunden zu haben, der die acidotische Komponente augenscheinlich macht. Zweifellos zeigt das Blut in seinen Puffern einen Zustand, den man in ähnlichen Zuständen beim Auftreten von abnormen Säuren findet. Es dürfte aber nicht angingig sein, diesen Zustand der acidotischen Veränderung des Puffermilieus als ursächlich für die Rachitis anzusehen. Hier liegen Veränderungen vor, die gleichzeitig und parallel mit der Rachitis gehen, aber nicht ursächlich der Rachitis vorausgehen.

Schon frühzeitig hat man durch Bilanzversuche des Ca und  $\text{HPO}_4$  Ions die rachitischen Erscheinungen zu erklären versucht. Normalerweise ist die Ca und Phosphatbilanz immer sehr stark positiv. Die Bilanz bleibt auch bei der Rachitis in den meisten Fällen positiv, die Retention ist nur viel geringer (Orgler<sup>116</sup>). In ganz schweren Fällen kann gelegentlich auch negative Bilanz auftreten. Der hauptsächlichste Ausscheidungsort für das Ca ist bei der Rachitis in gleicher Weise wie beim Normalen der Darm. Sowohl Ca als auch Phosphatgehalt des Stuhles sind bei der Rachitis viel höher wie bei normalen Kindern. Nach Telfer<sup>117</sup> ist der Verlust an Phosphaten, die im wesentlichen durch den Kot und weniger durch den Harn ausgeschieden werden, relativ höher als der an Kalk. Das Problem der Rachitis ist durch den Bilanzversuch nicht zu erfassen. Der Bilanzversuch zeigt lediglich, daß im floridrachitischen Stadium mehr Kalk und Phosphat ausgeschieden wird als bei normalen Kindern. Hierbei muß nicht einmal die Bilanz negativ werden.

Die neuesten Forschungen über die Rachitis haben das erfreuliche Resultat gezeigt, daß man sowohl die tierische als auch die menschliche Rachitis zu heilen imstande ist. Sei es, daß man den Rachitiskranken mit ultravioletem, chemisch wirksamem Licht bestrahlt oder sei es, daß man ihm Lebertran oder bestrahlte Milch oder bestrahltes Ergosterin verabreicht. Durch alle diese Maßnahmen kann der rachitische Prozeß zur Ausheilung und sekundär die Ca und  $\text{PO}_4$  Bilanz stark positiv gemacht werden. Durch die ausgedehnten Untersuchungen, die von den amerikanischen Forschern Heß<sup>118</sup> und Rosenheim<sup>119</sup> und von deutscher Seite aus von Gyorgy und Jenke<sup>120</sup> unternommen wurden, ist festgestellt worden, daß die Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen die Gegenwart eines Sterins zur Voraussetzung hat, das eine OH-Gruppe und vor allen Dingen eine doppelte Bindung in seinem strukturellen Aufbau aufweist. Es ist aber erst Windaus und Pohl<sup>120</sup> gelungen nachzuweisen, daß dieser rachitisverhütende Stoff nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Begleitsubstanz des Cholesterins ist, die in Bruchteilen von Milligrammen auch wiederholt umkristallisiertem Cholesterin anhaftet. Windaus<sup>120</sup> konnte diese Substanz als Ergosterin identifizieren und feststellen, daß das Charakteristische dieses Sterins eine dreifache doppelte Bindung ist. Mit dieser Entdeckung rückt die Rachitis in die Reihe derjenigen Krankheiten ein, welche wir als Avitaminosen (Deficiency Diseases) bezeichnen. Durch diese Erkenntnis sind wir in unserem Wissen über die Rachitis wohl ein großes Stück vorwärts gekommen. Wir können aber über den Mechanismus dieser Krankheit, über den Gesamtkomplex der

Therapie der Rachitis.

bei der eigentlichen Rachitis. Die Bilanzversuche von Ricklin<sup>121</sup> zeigen eine geringere Ca Retention als gewöhnlich, aber doch positive Bilanzen, die

Rachitis tarda.



Rachitis zeigt die charakteristischen Veränderungen an der Epiphysengrenze (Verbreiterung der Knorpelwucherungszone) Die Ansicht von Aschenheim<sup>108</sup>, Benjamin<sup>109</sup> und anderen Forschern, daß das Primäre des rachitischen Prozesses in einer Markveränderung zu suchen ist, konnte nicht erwiesen werden Unseres Erachtens spielt bei der Entstehung der Rachitis eine funktionelle Veränderung

osteorischen Gewebe ein, gleichsam als ob sich plötzlich dieses Gewebe verändere und zum Kalkfänger wurde Die experimentelle Rattenrachitis hat in den letzten Jahren zu einer wesentlichen Vertiefung auch der morphologischen Kenntnisse geführt

Für den normalen Knochen ist charakteristisch, daß das relative Verhältnis der drei Bestandteile  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{CO}_2$  ziemlich konstant ist  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{CO}_2 = 1,57 : 0,8$  Dieses Verhältnis der Hauptbestandteile bleibt merkwürdigerweise auch bei der Rachitis ziemlich konstant Nur bei fortschreitendem Alter und bei der Hungerosteopathie (Löll<sup>110</sup>) sind mehrere Zahlen für die Phosphate gefunden worden Insgesamt enthält der normale Knochen ca 60% an  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$  und  $\text{CO}_2$  während der rachitische aus 54% und weniger an diesen Salzen besteht

Kalk und  
Phosphatwerte  
des Serums bei  
Rachitis

Während die Zusammensetzung des Knochens bei der Rachitis in den Proportionen  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $\text{CO}_2$  ziemlich konstant ist, finden sich im Serum erhebliche Abweichungen hinsichtlich des  $\text{Ca}$  und  $\text{PO}_4$  Gehaltes gegenüber Normalen Im Serum sind wie bereits angegeben wurde, normalerweise 9—11 mg-%  $\text{Ca}$  Bei der Rachitis sehen wir ebenfalls normale Zahlen für das  $\text{Ca}$ , manchmal

Ist der Serumkalk beträchtlich erniedrigt  
Komplikation mit Tetanie hin Die Kalk  
er Rachitis nicht auf das Blut über

Gegensatz zu diesen normalen Kalkwerten finden wir bei der Rachitis abnorme Werte für den anorganischen Phosphor Die Menge der vorgebildeten Phosphate im Blutserum ist im Säuglings- und Kindesalter bis zur Pubertät

rgy<sup>113</sup>) Die Menge  
rachitischer Kinder  
Gyorgy<sup>113</sup>) Der

Heilung der Rachitis geht eine Steigerung des anorganischen Phosphates im Serum voraus, so daß man bei therapeutischen Maßnahmen an der Serumphosphatkurve die Heilungsvorgänge beobachten kann Howland und Kramer<sup>112</sup>

$\text{PO}_4$  im Serum und sagen, daß das Produkt  
normalerweise größer als 40 sein muß  
absolut charakteristisch für Rachitis Die

Einschätzung dieses Produktes aus  $\text{Ca}$  und  $\text{PO}_4$  Gehalt gilt nur bei Säuglingen und wachsenden Kindern bei normalen Erwachsenen ist durch den niedrigen  $\text{PO}_4$  Gehalt eine Zahl, die kleiner als 30 ist, sehr häufig Gyorgy weist mit Recht darauf hin, daß auch bei einer durch Tetanie komplizierten Rachitis die Howland-Kramersche Formel nicht gültig ist

Von verschiedenen Untersuchern wurde angegeben, daß die Alkalireserve des Blutes eine deutliche Verminderung im floriden Stadium der Rachitis zeigt Als dann noch Gyorgy<sup>113</sup> und andere Untersucher im Urin des Kindes eine vermehrte Ammoniakausscheidung fanden, hat man diese Erscheinung der „acidotischen Stoffwechselrichtung“ als ätiologisches Moment für die Rachitis

angesehen. Obwohl sowohl Titrationsacidität als auch aktuelle Reaktion des Harns des rachitischen Kindes keine charakteristischen Veränderungen aufzeigen glaubt doch Gyorgy in dem Verhältnis

$$\frac{\text{Titrationssacidität} + \text{Ammoniakzahl}}{\text{N Ausscheidung}} \times 100$$

einen Gesamtsäurekoeffizienten gefunden zu haben, der die acidotische Komponente augenscheinlich macht. Zweifellos zeigt das Blut in seinen Puffern einen Zustand, den man in ähnlichen Zuständen beim Auftreten von abnormen Säuren findet. Es dürfte aber nicht angängig sein diesen Zustand der acidotischen Veränderung des Puffermilieus als ursächlich für die Rachitis anzusehen. Hier hegen Veränderungen vor, die gleichzeitig und parallel mit der Rachitis gehen, aber nicht ursächlich der Rachitis vorausgehen.

Schon frühzeitig hat man durch Bilanzversuche des  $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{HPO}_4$  Ions die rachitischen Erscheinungen zu erklären versucht. Normalerweise ist die Ca- und Phosphatbilanz immer sehr stark positiv. Die Bilanz bleibt auch bei der Rachitis in den meisten Fällen positiv, die Retention ist nur viel geringer (Orgler<sup>116</sup>). In ganz schweren Fällen kann gelegentlich auch negative Bilanz auftreten. Der hauptsächlichste Ausscheidungsort für das Ca ist bei der Rachitis in gleicher Weise wie beim Normalen der Darm. Sowohl Ca als auch Phosphatgehalt des Stuhles sind bei der Rachitis viel höher wie bei normalen Kindern. Nach Telfer<sup>117</sup> ist der Verlust an Phosphaten die im wesentlichen durch den Kot und weniger durch den Harn ausgeschieden werden, relativ höher als der an Kalk. Das Problem der Rachitis ist durch den Bilanzversuch nicht zu erfassen. Der Bilanzversuch zeigt lediglich, daß im floridrachitischen Stadium mehr Kalk und Phosphat ausgeschieden wird als bei normalen Kindern. Hierbei muß nicht einmal die Bilanz negativ werden.

Die neuesten Forschungen über die Rachitis haben das erfreuliche Resultat gezeigt, daß man sowohl die tierische als auch die menschliche Rachitis zu heilen imstande ist. Sei es, daß man den Rachitiskranken mit ultravioletem chemisch wirksamem Licht bestrahlt oder sei es, daß man ihm Lebertran oder bestrahlte Milch oder bestrahltes Ergosterin verabreicht. Durch all diese Maßnahmen kann der rachitische Prozeß zur Abheilung und sekundär die Ca- und  $\text{PO}_4$  Bilanz stark positiv gemacht werden. Durch die ausgedehnten Untersuchungen, die von den amerikanischen Forschern Heß<sup>118</sup> und Rosenheim<sup>119</sup> und von deutscher Seite aus von Gyorgy und Jenke<sup>119</sup> unternommen wurden, ist festgestellt worden, daß die Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen die Gegenwart eines Sterins zur Voraussetzung hat, das eine OH Gruppe und vor allen Dingen eine doppelte Bindung in seinem strukturellen Aufbau aufweist. Es ist aber erst Windaus und Pohl<sup>120</sup> gelungen nachzuweisen, daß dieser rachitisverhütende Stoff nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Begleitsubstanz des Cholesterins ist, die in Bruchteilen von Milligrammen auch wiederholt umkristallisiertem Cholesterin anhaftet. Windaus<sup>120</sup> konnte diese Substanz als Ergosterin identifizieren und feststellen, daß das Charakteristische dieses Sterins eine dreifache doppelte Bindung ist. Mit dieser Entdeckung rückt die Rachitis in die Reihe derjenigen Krankheiten, die wir als Avitaminosen (Deficiency Diseases) bezeichnen. Durch diese Erkenntnis sind wir in unserem Wissen über die Rachitis wohl ein großes Stück vorwärts gekommen. Wir können aber über den Mechanismus dieser Krankheit über den Gesamtkomplex der

Ca-Bilanz bei Rachitis

Therapie der Rachitis

ach der mangelhaften Ver-  
itamins noch nichts aussagen  
he gleichen Verhältnisse wie Rachitis tarda,  
von Ricklin<sup>121</sup> zeigen eine  
loch positive Bilanzen die

auf Phosphorlebertran steigen  
wie bei der Rachitis und charakt

der Wirbelsäule (Kyphoskoliose) und des  
or Es fehlen auch genauere anatomische  
Untersuchungen, inwieweit überhaupt die Spitzformen des Pubertätsalters, die  
sich in ihrem klinischen Bilde von der Rachitis des Kindesalters wesentlich unter-  
scheiden, mit der richtigen Rachitis zu identifizieren sind

Tetanie

sem, daß Tetanie und Spasmophilie im Kindesalter, ähnlich wie die Rachitis  
in einer Veränderung des Kalk und Phosphatansatzes sich ausdrückt Die  
Vermutung (Stoltzner<sup>122</sup>) aber, daß ein Ca Überschuß oder überhaupt eine  
primäre Erkrankung des Ca Stoffwechsels uns zu einer ursächlichen Erklärung  
der Tetanie führt, die in einer Überschwemmung des Organismus mit Ca Ionen  
zu sehen wäre, mußte schon dadurch hinfällig sein, weil ein Überschuß von Ca  
im Organismus die nervöse Erregbarkeit herabsetzen und nicht steigern würde  
Zudem kann heute als gesichert gelten, daß im Serum des tetaniekranken  
Sauglings die Verminderung des Kalkgehaltes ein konstantes Symptom ist  
(Howland und Marriott<sup>123</sup>, Howland und Kramer<sup>112</sup>, Tisdall<sup>124</sup>  
Gyorgy<sup>115</sup>) Diese Hypocalcämie findet sich auch im latenten Stadium der  
Tetanie Auch bei der Tetanie der Erwachsenen sind niedere Kalkwerte gefunden  
worden (Turpin<sup>125</sup>, Underhill und Tileston<sup>126</sup>, Gyorgy<sup>115</sup>) Es ist aber  
bis heute noch unentschieden ob die Hypocalcämie bei der Tetanie lediglich

Ca und HPO<sub>4</sub>  
Gehalt im Serum  
bei Tetanie

Ver  
z zur  
n sel

tenen Fällen von kindlicher Tetanie ohne Rachitis findet man sogar erhöhte Phos-  
phatwerte Die für die Rachitis geltende Produktgröße  $Ca \times P < 40$  trifft  
für die Tetanie nur selten wegen der erhöhten Phosphatwerte zu Der  
Quotient  $Ca/P$ , welcher bei florider Rachitis erhöht ist (normal = 2) sinkt  
bei der Tetanie unter 2 herab Eine eindeutige diagnostische Bedeutung, sowohl  
der Produktgröße  $Ca \times PO_4$  als auch des Quotienten  $Ca/P$ , kann weder für  
die Rachitis noch für die kindliche Tetanie angenommen werden Die Ansicht  
daß die Tetanie durch eine Kalkverarmung des Organismus hervorgerufen wird  
hat sich aus Kalkbilanzversuchen nicht erweisen lassen Während bei der reinen  
mit Tetanie nicht komplizierten Rachitis ein Zurückgehen der Ca-Retention  
sicher ist kann man aus den Kalkbilanzen bei der Tetanie nicht einmal den  
Schluß ziehen, ob diese verminderte Kalkretention bei der Rachitis in der Tetanie  
noch stärker zum Ausdruck kommt und sich in negativen Bilanzen äußert Die  
Befunde gehen so stark auseinander, daß man ebensoviel für wie gegen die  
Annahme eines Ca Defizits anführen kann (Orgler<sup>116</sup>) Auch die Untersuchung

Kalkbilanzen  
bei Rachitis und  
Tetanie

Acidose und  
Alkalose bei  
Rachitis und  
Tetanie

von Freudenberg und Gyorgy<sup>128</sup> und anderen Autoren wiederholt fest-  
gestellte Senkung der Alkalireserve des Blutes trifft auch für die Tetanie zu  
Die Werte für den Gesamtkohlensäuregehalt (nach van Slyke) liegen bei der  
Tetanie etwas höher als bei der Rachitis, erreichen aber nicht die Norm Die  
Annahme von Gyorgy und seinen Mitarbeitern, daß für die Ätiologie der

Tetanie die alkalotische Stoffwechselrichtung in einer in den Blutpuffern um Ausdruck kommenden Alkalose in Betracht zu ziehen sei (im Gegensatz zur Rachitis mit acidotischer Stoffwechselrichtung kompensierte Acidose) wird heute von Gyorgy selbst nicht mehr aufrechterhalten. Zweifellos werden wohl bei der Tetanie und auch bei der Rachitis im Blutpuffer Veränderungen nach der einen oder anderen Seite durch sekundäre Störungen hervorgerufen. Sie sind aber nicht atologisch sondern parallel gehend mit der Störung zu bewerten.

Die Erwachsenentetanie bei parathyreopriven Störungen die Arbeits- und Graviditätstetanie wie auch die Magen- und Hyperventilationstetanie sind in ihren chemischen Manifestationen der kindlichen Tetanie wenn auch nicht gleichzusetzen doch außerordentlich ähnlich. Auch hier finden sich niedere Werte für den Kalkgehalt des Serums. Von besonders pathognomonischer Bedeutung ist die Erscheinung daß nach Epithelkörperchenexstirpation der Ca Gehalt des Serums abnimmt und bei Werten unterhalb 7 mg % tetanische Manifestationen auftreten (McCallum und Voegtlin<sup>129</sup>). Snapper berichtete auf dem Kongreß für innere Medizin 1939 über einen Kranken bei dem ein Tumor eines Epithelkörperchens gefunden wurde und der im klinischen Zustandsbilde eine cystische Knochenerkrankung zeigte. Der Serumkalkgehalt betrug ein Vielfaches des normalen. Nach Exstirpation des Epithelkörperchens sank der Serumkalkgehalt auf unternormale Werte und es traten tetanische Symptome auf (s. S. 703). Nach Epithelkörperchenexstirpation dürfte wohl der ionisierte Anteil des Blutkalkes für den Kalkabfall von ausschlaggebender Bedeutung sein (Trendelenburg und Goebel<sup>130</sup>). Collip<sup>131</sup> konnte zeigen daß Injektion von Epithelkörperchenextrakt den Kalkgehalt des Serums steigern und die tetanischen Syndrome zum Zurückgehen bringen kann. Hinsichtlich der Kalkbilanz gilt für die Erwachsenentetanie das gleiche wie für die kindliche Tetanie daß die Bilanzen nicht eindeutig sind aber eher nach der negativen als nach der positiven Seite neigen. Nach den vorliegenden Tatsachen scheint tatsächlich das Epithelkörperchenhormon irgendwie auf den Ca Gehalt des Blutes einwirken zu können und besonders den ionisierten Ca Anteil im Blute zu beeinflussen. Es scheint aber die Funktion der Epithelkörperchen sich nicht

Tetanie der  
Erwachsenen  
Kalkstoffwechsel  
und Epithel  
körperchen

und K<sup>+</sup> und besonders von K<sup>+</sup> die Erregbarkeit sich steigert. Es wird jeder Vorgang der eine Kationenverschiebung im Blute zugunsten der Alkalien und besonders zugunsten des erregbarkeitssteigernden K<sup>+</sup> auslöst eine Übererregbarkeit zur Folge haben. Dies tritt bei den blutanalytischen Befunden bei der Tetanie in einem Abwinken der Ca<sup>++</sup> und dadurch in einem sekundären Überwiegen der Alkalkationen in Erscheinung. In welcher Weise diese Milieuverschiebung bei den Kationen ausgelöst wird kann man mit Sicherheit nicht sagen jedoch scheinen wie bereits ausgeführt die Epithelkörperchen durch ihr Inkret hier einen regulatorischen Einfluß auszuüben.

Hier sei auch bemerkt daß bei der Tetanie die Werte für Guanidin und Methylguanidin im Urin und in den Iaeces besonders bei der Erwachsenen tetanie vermehrt gefunden wurden (Orr bzw. Noel Paton Findlay und Sharpe Sharpe<sup>132</sup> Frank und Kuhnau<sup>133</sup>). Es scheinen die Bedenken die Greenwald<sup>134</sup> gegen die Methodik vorbringt gegen die Beweiskraft dieser Resultate berechtigt.

Therapie der  
Tetanie

Eine pathologische Funktion der Epithelkörperchen kann primär durch eine Insuffizienz der Epithelkörperchen und sekundär durch eine übermäßige funktionelle Beanspruchung der Epithelkörperchen (Erbrechen saurer Massen Überventilation) zustande kommen. Nach diesen Überlegungen kann die Tetanie gleichviel welcher Ätiologie sie ist, symptomatisch dadurch heilend beeinflusst werden, daß man den ionisierten Anteil des Ca im Blute erhöht und dadurch den erregbarkeitssteigernden Einfluß der Alkalkationen mildert. Dies geschieht am besten durch Gabe von  $\text{CaCl}_2$ , das rascher wirksam ist, als die organischen Kalksalze (Calcium lacticum, Calcium citricum). Man gibt 5–6 g Calcium chloratum über den Tag verteilt in Substanz oder in 10proz. Lösung immer mit Nahrung, am besten mit Milch vermischt, da die stark dissoziierte Salzlosung leicht zu Verätzung und Vergiftungserscheinungen führt. Organische Kalksalze sollen in Dosen von ca. 20 g gegeben werden. Da das Calciumchlorid bei oraler Applikation sehr unangenehm schmeckt und die Wirkung erst nach 24 Stunden zu erwarten ist, gibt man das Ca am besten intravenös, 2–5 ccm einer 10proz.  $\text{CaCl}_2$ -Lösung oder eine Ampulle Afenul, wodurch momentan der tetanische Komplex beseitigt wird.

Freudenberg und Gyorgy<sup>135</sup> und andere Autoren) als nützlich erwiesen.

Freudenberg und Gyorgy<sup>135</sup> sehen den Effekt, sowohl des Ca als auch der Ammoniumchlorid und phosphatgaben in einer Wirkung auf die Blutpuffer. Alle drei therapeutischen Maßnahmen verursachen eine Verschiebung der Blutpuffer nach der acidotischen Seite. Inwieweit diese Annahme zur Erklärung des tetanieheilenden Effektes berechtigt ist, steht noch zur Diskussion, zumal nach den Erfahrungen bei der Tetanie Erwachsener  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Gaben niemals den schlagartigen Effekt zeigen, wie die Einverleibung von Ca Salzen. Die therapeutische Beeinflussung sowohl der Säuglings- als auch der Erwachsenen-tetanien konnte bisher durch das Inkret der Nebenschilddrüse noch nicht erreicht werden.

Tetanie als  
Saisonkrankheit

Die Tatsache, daß die Tetanie saisonweise vorkommt, dürfte auf ein Zusammenfallen der Tetanie mit den kalten Jahreszeiten hindeuten. Die Tetanie tritt in kalten Jahreszeiten auf, während sie in warmen Jahreszeiten ausbleibt. Die Tetanie tritt in kalten Jahreszeiten auf, während sie in warmen Jahreszeiten ausbleibt.

Osteomalacie

Nach Christaller<sup>137</sup> ist die Osteomalacie die Rachitis des Erwachsenen. Sie bildet mit der Früh- und Spätrachitis eine nosologische Einheit, die der rachitischen Malacien. Dieser Ansicht haben sich die verschiedensten Autoren angeschlossen, indem sie diesen Komplex noch erweiterten und die

in gleicher Weise in sich fassen. Die Osteomalacie ist die Rachitis des Erwachsenen zu bezeichnen und sie ätiologisch einheitlich mit der Rachitis aufzufassen. In noch viel stärkerem Maße wie für die Osteomalacie gilt dies für die osteoporotischen

Krankheitserscheinungen im Hunger und im Alter. Der Zusammenhang der Osteomalacie mit inkretorischen Vorgängen der Keimdrüsen ist so offenkundig, daß man nicht an dieser Tatsache vorbegehen und einen Vorgang wie den der Knochenerweichung auch wenn man einen ständigen Um- und Aufbau der Knochen im Erwachsenenalter zu Recht annimmt, etiologisch in gleichem Sinne erklären kann als den ungenügenden Kalkappositionsvorgang im Kindesalter. Selbst wenn das histologische Bild beider Vorgänge vollständig gleich wäre, muß man sich doch ständig gegenwärtig halten, daß gleiche anatomische Bilder durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden können. Die Rachitis ist eine ausschließliche Störung der Knochenverkalkung des wachsenden Organismus; die Osteomalacie ist eine Störung des Knochenumbaus des erwachsenen Organismus. Hier sind bereits fertige Knochen vorhanden; dort ist der Knochen erst in Bildung begriffen. Ist die Diskussion über die n o l o g i s c h e Einheit der Osteomalacie und der Rachitis auf Grund verschiedener Überlegungen noch verständig, so scheinen solche Überlegungen für die Hunger- und Greisenosteopathie nicht angängig. Hier handelt es sich offenbar um anatomisch und funktionell ganz anders geartete Vorgänge. Wir können den Zustand des Knochens wie wir ihn bei der Hungerosteopathie finden, im Tierversuch durch Ca- und besonders durch  $\text{PO}_4$ -arme Nahrung nachahmen und alle Untersuchungen stimmen darin überein, daß die Knochenveränderungen bei Tieren nach Ca- und Phosphatarmer Kost, welcher mit der Rachitis noch mit der Osteomalacie etwas zu tun haben (Kellner<sup>128</sup>, Hofmeister<sup>129</sup>, Loll<sup>130</sup>, Schmorl<sup>141</sup>), Ma<sup>127</sup>, Pho<sup>126</sup>, Gal<sup>125</sup> erzeugt.

Der prozentuale Salzgehalt der Knochen bei Osteomalacie ist erniedrigt. Die Zunahme der organischen Substanz ist in nicht unerheblichem Maße durch Fettgewebe bedingt. Wie bei der Rachitis ist auch bei der Osteomalacie das Verhältnis  $\text{CaO} : \text{I}_2\text{O}_5 : \text{CO}_2$  von der Norm nicht verschieden. Bei der Hungerosteopathie ist eine Verschiedenheit dieser Relation vorhanden (Loll<sup>130</sup>), in dem die Phosphatkomponente in der Knochenasche abnimmt. Auch im Alter ist schon normalerweise eine Abnahme der Phosphate der Knochenasche vorhanden. In noch größerem Maße geschieht dies bei den senilen Osteoporosen. Schon durch diesen analytischen Befund der Knochen allein hebt sich die Osteoporose von den malacischen Knochenerkrankungen ab.

Die Stoffwechseluntersuchungen des Ca- und  $\text{PO}_4$ -Stoffwechsels bei der Osteomalacie zeigen die gleichen Erscheinungen wie bei der Rachitis. Es wurden positive und auch negative Kalkbilanzen gefunden. Eine Gesetzmäßigkeit besteht bei der Osteomalacie eben so wenig wie bei der Rachitis (Neumann<sup>143</sup>, Sauerbruch<sup>144</sup>, Hotz<sup>145</sup>). Trotzdem kann man sagen, daß in den meisten Fällen der

Ca- auch noch Urinkalkwerte ausfallen

B  
bei de  
Chih  
Die F

Tetanie kompliziert, so daß die Hypocalcämie nicht eindeutig auf das Konto der Osteomalacie zu setzen ist. Auch bei der kindlichen Rachitis finden wir als Hauptcharakteristikum Hypophosphatämie ohne Tetanie, bei der mit Tetanie

Der Zustand der Knochen bei Osteomalacie

Kalkstoffwechsel bei der Osteomalacie

Seit Fehling<sup>149</sup> bei der puerperalen Osteomalacie durch Kastration ausgezeichnete Erfolge erzielt hat ist die Frage des Zusammenhanges der Osteomalacie mit einer Überfunktion der Keimdrüsen erörtert worden. Bemerkenswert erscheint daß verschiedentliche Untersuchungen des Kalkstoffwechsels nach der Kastration eine Änderung in der Kalkbilanz insofern eintreten sahen daß nach der Kastration Ca und  $PO_4$  erheblich mehr retiniert wird (Zuntz<sup>150</sup> Neumann<sup>151</sup>). Im Gegensatz zu diesen günstigen Phosphatbilanzen bei Erwachsenen konnte Luthje<sup>151</sup> und auch Falk<sup>152</sup> bei kastrierten Tieren keine sicheren Abweichungen der Kalkbilanz nach der Kastration feststellen. In neuerer Zeit hat man günstige Erfahrungen bei der Osteomalacie in gleicher Weise wie bei der Rachitis mit bestrahlter Milch, Lebertran und Ergosterin erzielt. Untersuchungen der Kalk und Phosphatbilanz nach diesen therapeutischen Mitteln liegen nicht vor.

alkstoff  
wel bei der  
niger und  
kr. Osteo-  
pathie

Im Hunger nimmt die Kalkausscheidung durch den Darm ab durch die Nieren etwas zu. Es scheint daß im Hunger bei reichlicher Kalkausscheidung Magnesium zurückgehalten und thesauriert wird. Da im Hunger sich reichlich Säuren bilden dürfte die Mehrausscheidung von Kalk durch die Nieren in einer Ausscheidung von sauren Calciumsalzen zu suchen sein. Das Verhältnis der organischen zur anorganischen Substanz der Knochen bei der Hunger- und Kriegsosteopathie ist nicht verschoben. Sehr wichtig scheinen die Untersuchungen von Loh<sup>149</sup> welcher feststellte daß bei dieser Kategorie von Knochenerkrankungen sich im Gegensatz zum Normalen und zum rachitischen und osteomalacischen Knochen eine Verschiebung des Verhältnisses von  $CaO$ ,  $P_2O_5$ ,  $CO_2$  in der Knochenasche findet. Es zeigt sich hier eine ausgesprochene Verminderung des Phosphatanteils. Durch diesen Befund scheinen die Hungerosteopathien in Parallele zu stehen mit den experimentellen Osteopathien die durch Kalk und besonders Phosphatentzug erzeugt werden. Länger ausgedehnte Bilanzversuche liegen bei uns vor. Sie dürften wahrscheinlich auch hier aus den Zahlen hervorgehen. Über den Gehalt von Kalk in der Urinsekretion hat die Literatur keine Angaben vorhanden. Aus den

1

im Knochen. Lediglich Adlersberg<sup>154</sup> fand eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin was darauf schließen läßt daß wenig Phosphate ausgeschieden werden. Bei der senilen Osteoporose fanden Etienne und Douplais<sup>155</sup> stark negative Kalkbilanzen. Verminderung des Ca Gehaltes der Knochen und Vermehrung des Ca Gehaltes der Weichteile gegenüber der Norm.

Bei der Hungerosteopathie ist der Übergang zur normalen Ernährung mit gemischter Kost mit genügendem Ca und  $PO_4$  Gehalt gleichbedeutend mit der Heilung der Krankheit.

Kalk  
niederschlägt  
in den Organen

Kalkabscheidungen in den verschiedensten Organen bei denen eine infektiöse, toxische oder rein chemische Noxe zu Veränderungen der Vitalität des Gewebes die sich bis zur Nekrose gesteigert haben können geführt haben sind für den pathologischen Anatomen eine geläufige Erscheinung. Hierher gehören

die Verkalkung verlassender tuberkulöser Herde besonders in den Lymphdrüsen die Verkalkung von Thromben periartikulärem Bindegewebe (Duplay) von Schleimbeuteln und besonders auch die Verkalkung von regressiv veränderten Gefäßwänden. Inwieweit die Kalkmetastase (Virchow<sup>154</sup>) eine Kalkablagerung in gesunden Organen bei knochenzersetzenden Prozessen bedeutet steht noch zur Diskussion. Wie bereits ausgeführt wird erst dann ein Gewebe zum Kalkfänger wenn es in seiner Vitalität geschädigt ist.

Eine besondere Anomalie der Verkalkung stellt die Kalksicht und die im ganzen Körper diffus im Bindegewebe auftretende Verkalkung (Calcinosis uni-

Kalksicht  
Calc. no. 13  
universa 3

noch von der der sekundären

Krankheitsbilder. Die Kalkeinlagerungen imponieren wie Gichttophi zeigen mitunter weiß gelbliche Konkremeute die durch die Haut durchschimmern und auch die Haut durchbrechen und exulcerieren können. Von den deutschen Autoren wurden bei all diesen Kranken gleichzeitig Veränderungen der Haut beschrieben welche der Sklerodermie nahestehen. Zwei Kranke welche ich selbst beobachtete zeigten ebenfalls sklerodermieartige Veränderungen bei der einen der Kranken standen die sklerodermieartigen Veränderungen sogar im Vordergrund der Erscheinungen (s. Abb. 8").

Ausführliche Untersuchungen des Kalkstoffwechsels liegen bei diesen

Als Calcinosis universalis ist eine Erkrankung beschrieben bei der die Ver

solche Krankheitsbilder beschrieben. Marchand und Verse wiesen in ausführlichen pathologisch anatomischen Untersuchungen nach daß das Bindegewebe nicht aber unterliegt und daß demnach aus unbekannten Ursachen auch hier vor der Verkalkung eine regressive Veränderung des Gewebes und sekundäre Verkalkung. Besonders beweisend für diese Tatsache sind die Unter



| Periode | Datum  | Régime                      | N        |          |                  |             | Na       |          |                  |             |           | K        |          |                  |             |
|---------|--------|-----------------------------|----------|----------|------------------|-------------|----------|----------|------------------|-------------|-----------|----------|----------|------------------|-------------|
|         |        |                             | Ein<br>g | Aus<br>g | Harn<br>Kot<br>g | Bilanz<br>g | Ein<br>g | Aus<br>g | Harn<br>Kot<br>g | Bilanz<br>g | Blut<br>g | Ein<br>g | Aus<br>g | Harn<br>Kot<br>g | Bilanz<br>g |
| 1       | 12 II  | Normal                      | 11.09    | 13.96    | 12.9             | -2.37       | 2.88     | 2.70     | 2.65             | +0.18       | —         | 5.76     | 5.43     | 4.83             | +0.33       |
|         | 14 II  |                             |          |          | 1.04             |             |          |          | 0.05             |             |           |          |          | 0.48             |             |
|         | 15 II  |                             |          |          | 10.79            |             |          |          | 1.64             |             |           |          |          | 3.88             |             |
|         | 17 II  |                             |          |          | 1.64             |             |          |          | 0.09             |             |           |          |          | 0.71             |             |
| 3       | 23 II  | Normal                      | 13.84    | 16.58    | 14.82            | -2.44       | 2.89     | 2.95     | 2.85             | -0.06       | 225       | 4.01     | 6.53     | 5.67             | -2.52       |
|         | 25 II  |                             |          |          | 1.76             |             |          |          | 0.10             |             |           |          |          | 0.91             |             |
|         | 26 II  |                             |          |          | 13.83            |             |          |          | 3.95             |             |           |          |          | 4.57             |             |
|         | 28 II  |                             |          |          | 2.13             |             |          |          | 0.10             |             |           |          |          | 0.82             |             |
| 4       | 23 II  | Ca Belastung                | 13.45    | 15.90    | 13.83            | 2.51        | 3.25     | 4.03     | 3.95             | -0.78       | 219       | 4.42     | 5.42     | 4.57             | -1.00       |
|         | 25 II  |                             |          |          | 2.13             |             |          |          | 0.10             |             |           |          |          | 0.82             |             |
|         | 26 II  |                             |          |          | 13.83            |             |          |          | 3.95             |             |           |          |          | 4.57             |             |
|         | 28 II  |                             |          |          | 2.13             |             |          |          | 0.10             |             |           |          |          | 0.82             |             |
| 5       | 3 III  | Normal                      | 14.79    | 1.66     | 14.40            | -0.87       | 3.30     | 4.00     | 3.03             | -0.70       | 206       | 4.81     | 5.87     | 4.88             | -1.05       |
|         | 5 III  |                             |          |          | 1.26             |             |          |          | 0.07             |             |           |          |          | 0.92             |             |
|         | 6 III  |                             |          |          | 13.73            |             |          |          | 3.73             |             |           |          |          | 3.40             |             |
|         | 8 III  |                             |          |          | 3.33             |             |          |          | 0.13             |             |           |          |          | 1.29             |             |
| 6       | 3 III  | Ca Belastung<br>+ Ephetonin | 15.71    | 17.16    | 13.73            | -1.45       | 2.31     | 3.86     | 3.03             | -1.55       | 194       | 5.14     | 4.69     | 3.40             | +0.45       |
|         | 5 III  |                             |          |          | 1.26             |             |          |          | 0.07             |             |           |          |          | 0.92             |             |
|         | 6 III  |                             |          |          | 13.73            |             |          |          | 3.73             |             |           |          |          | 3.40             |             |
|         | 8 III  |                             |          |          | 3.33             |             |          |          | 0.13             |             |           |          |          | 1.29             |             |
| 7       | 12 III | Normal                      | 13.77    | 18.48    | 15.97            | -4.69       | 2.28     | 3.14     | 3.06             | -0.88       | 221       | 4.71     | 5.78     | 4.71             | -1.55       |
|         | 14 III |                             |          |          | 2.53             |             |          |          | 0.04             |             |           |          |          | 1.07             |             |
|         | 15 III |                             |          |          | 15.62            |             |          |          | 2.63             |             |           |          |          | 3.92             |             |
|         | 17 III |                             |          |          | 2.39             |             |          |          | 0.09             |             |           |          |          | 0.89             |             |
| 8       | 12 III | Ca Fütze rung               | 15.61    | 18.01    | 15.97            | 2.40        | 2.08     | 2.22     | 3.06             | -0.64       | 221       | 2.96     | 4.81     | 3.92             | -1.85       |
|         | 14 III |                             |          |          | 2.53             |             |          |          | 0.04             |             |           |          |          | 1.07             |             |
|         | 15 III |                             |          |          | 15.62            |             |          |          | 2.63             |             |           |          |          | 3.92             |             |
|         | 17 III |                             |          |          | 2.39             |             |          |          | 0.09             |             |           |          |          | 0.89             |             |

Aus diesen Zahlen geht hervor daß weder die Ca- noch die Phosphat Bilanz gestört ist Belastungsversuche mit Calcium citricum zeigen daß auch ein übermäßiges Kalkangebot nicht zu einer besonders starken Retention führt



Abb. 86 Calcimosa universalis bei einem 11-jährigen Mädchen. Der ganze Körper ist bedeckt von soliden Kalkknötchen und aufgebrochenen geschwürig veränderten Kalkknötchen.

Durch gleichzeitige Gabe von Ephetonin bei dem Belastungsversuch konnte sogar entsprechend dem Verhalten eines Gesunden fast eine vollständige Ausscheidung des im Überschuß zugeführten Kaltes erzielt werden (s. Tabelle).  
 bnen Die  
 erkalkung  
 uck einer

| Ca   |      |              |        |       | Mg   |      |              |        |       | Cl   |      |              |        |       | P    |      |              |        |       |
|------|------|--------------|--------|-------|------|------|--------------|--------|-------|------|------|--------------|--------|-------|------|------|--------------|--------|-------|
| Ein  | Aus  | Harn         | Bilanz | Blut  | Ein  | Aus  | Harn         | Bilanz | Blut  | Ein  | Aus  | Harn         | Bilanz | Blut  | Ein  | Aus  | Harn         | Bilanz | Blut  |
| g    | g    | Kot          | g      | mg/l. | g    | g    | Kot          | g      | mg/l. | g    | g    | Kot          | g      | mg/l. | g    | g    | Kot          | g      | mg/l. |
| 585  | 496  | 0.36<br>4.60 | +0.90  | —     | 0.36 | 0.32 | 0.11<br>0.21 | +0.04  | —     | 5.4  | 5.17 | 5.03<br>0.14 | +0.23  | —     | 1.4  | 0.67 | 0.17<br>0.50 | +0.57  | —     |
| 542  | 511  | 0.31<br>4.80 | +0.31  | —     | 0.30 | 0.32 | 0.10<br>0.22 | 0.02   | —     | 5.93 | 3.4  | 3.34<br>0.13 | +2.52  | —     | 1.16 | 0.84 | 0.30<br>0.54 | +0.32  | —     |
| 489  | 430  | 0.34<br>3.98 | +0.59  | 7.4   | 0.21 | 0.37 | 0.13<br>0.4  | 0.16   | 3.8   | 6.76 | 6.48 | 6.3<br>0.16  | +0.28  | —     | 0.70 | 1.32 | 0.51<br>0.61 | -0.62  | 11.4  |
| 247  | 151  | 0.46<br>14.6 | +9.6   | 13.0  | 0.22 | 0.30 | 0.11<br>0.19 | 0.09   | 7.7   | 5.94 | 6.70 | 6.03<br>0.17 | 0.70   | —     | 0.93 | 0.9  | 0.3<br>0.54  | 0.02   | 16.9  |
| 483  | 392  | 0.30<br>3.62 | +0.93  | 7.8   | 0.13 | 0.36 | 0.11<br>0.9  | -0.23  | 3.0   | 8.3  | 4    | 7.59<br>0.13 | 0.58   | 3.0   | 0.52 | 1.72 | 0.69<br>1.03 | -1.20  | 12.8  |
| 230  | 208  | 0.55<br>20.2 | +2.2   | 7.3   | 0.20 | 0.43 | 0.14<br>0.9  | 0.23   | 3.4   | 5.4  | 6.29 | 5.99<br>0.30 | 0.51   | 3.88  | 0.71 | 1.24 | 0.36<br>0.88 | -0.53  | 11.1  |
| 595  | 416  | 0.33<br>3.8  | +1.79  | 5.9   | 0.23 | 0.37 | 0.13<br>0.4  | 0.14   | 3.9   | 5.1  | 6.39 | 6.20<br>0.19 | 1.21   | 3.68  | 0.89 | 1.35 | 0.61<br>0.74 | -0.46  | 16.4  |
| 0.11 | 2.61 | 0.19<br>2.4  | -2.50  | 6.5   | 0.10 | 0.33 | 0.14<br>0.21 | -0.23  | 3.3   | 6.4  | 5.16 | 5.06<br>0.10 | -1.54  | 4.11  | 0.41 | 1.53 | 0.9<br>0.58  | -1.12  | 11.4  |

schweren Gewebsschädigung die sekundär zur Verkalkung geführt hat. Die Vorgänge, welche bei der mit Sklerodermie einhergehenden Kalkrieht und bei der Calcinosis universalis zu den regressiven Veränderungen im periartikulären



Abb. 87. Calcinosis universalis. Solide Kalkknoten in der Niere.

Bindegewebe geführt haben, sind mit großer Wahrscheinlichkeit endogener Natur. Sie sind aber in ihrer Ätiologie noch vollständig unbekannt.

sind während der Rest sich auf die Körperzellen verteilen dürfte. Besonders in den Kernen der Zellen sei Eisen vorhanden. Schutzungsweise werden in 24 Stunden wie Lichtwitz<sup>168</sup> angibt 90 ccm Blut = 12.5 g Hamoglobin abgebaut und zu Gallenfarbstoff verändert. Das Hamoglobin enthält 0.336% Eisen, so daß täglich 42 mg Eisen endogen anfallen. Die Eisenausscheidung ist kleiner als diesem Werte entspricht. Es muß daher ständig Eisen entweder wieder zum Hamoglobin oder Zellaufbau verwendet oder im Organismus abgelagert werden. Im Harn wird täglich nur ca. 1 mg ausgeschieden. Die Hauptmenge verläßt durch den Dickdarm den Körper. Fr. Müller<sup>169</sup> gibt beim Hungerkünstler Cetti 7 mg Eisenverlust durch den Darm pro die an.

Der minimalste Eisenbedarf ist etwa um 10 mg pro Tag gelegen. Wir führen in der Regel im späteren Leben durch die reichliche Gemüsenahrung eine viel größere Menge zu, so daß wir nicht in Gefahr kommen, an die Minimalgrenze heranzukommen. Hornemann<sup>170</sup> gibt als tägliche Zufuhr für erwachsene Männer ca. 156 mg, für erwachsene Frauen ca. 91 mg  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  an. Der Organismus dürfte stets einen Überschuß von Eisen zu Gebote haben.



Abb. 88. Calcinosis universalis. Röntgenaufnahme des Obersehenkels. Die wolkigen Schatten stellen die diffusen Kalkablagerungen im Bindegewebe dar.

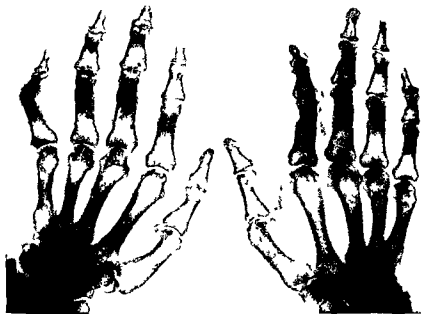
Es ist merkwürdig, daß nicht nur das endogen anfallende Eisen, sondern auch per oral gereichte Eisenmengen retiniert werden. Der Körper besitzt in ausgesprochenem Maße die Eigenschaft, Eisen zu stapeln. Aus diesem Grunde ist wie Queckenstedt<sup>171</sup> hervorhebt, es nahezu unmöglich, Eisenbilanzen aufzustellen. Nach starken Blutverlusten verarmen alle Eisendepots. Das Nahrungs-eisen genügt dann nicht den Bedarf zu decken.

Die engen Beziehungen des Eisens zur Hamoglobinsbildung lassen eine Änderung des Eisenstoffwechsels am ehesten bei Blutkrankheiten erwarten. Merkwürdigerweise gibt es keine Anämie, die durch einen Eisenmangel entsteht. Im Organismus ist immer genügend Eisen vorhanden. Es läßt sich auch durch Eisenentzug keine stärkere Anämie erzeugen. Die Bedeutung eisenarmer Ernährung beim Tiere tritt erst bei späteren Generationen in Erscheinung. M. B. Schmidt<sup>172</sup> zeigte die Folgen eisenarmer Ernährung bei Mäusen, die erst in der zweiten Generation auftritt. Durch Zufuhr von Eisen ist sofort wieder

normales Verhalten hergestellt. Es ist eine lange diskutierte Frage, ob bei Zufuhr von anorganischem Eisen überhaupt Eisen durch die unversehrte Schleimhaut resorbiert wird. Hunkeler<sup>173</sup>, Quincke und Hochhaus<sup>174</sup>, neuerdings Barkan<sup>175</sup> zeigen, daß tatsächlich Eisen zur Resorption gelangt. Hosslin<sup>176</sup>, Abderhalden<sup>177</sup>, Franz Müller<sup>178</sup>, Hausermann<sup>179</sup> wiesen übereinstimmend nach, daß bei Eisenzufuhr die Blutfarbstoffbildung zunimmt. Der Einwand, daß das Eisen

Inwie  
n kann  
owitz<sup>180</sup>

diskutiert und gesehen, daß zweiwertiges Eisen in Porphyrin substituierbar ist



lungen die Entstehung des Hämoglobins untersucht. Er fand im Filotter Hühnchen bereits Hämoglobin und so schließt der synthetische Versuch die Hämoglobinbildung im wachsenden Hühnchen auch die Vererbung des Vorrats Eisens in die Hämoglobin-Eisen-Verbindung ein. Auch bei Säugetieren liegen ähnliche Verhältnisse vor. Die Säuglingsernährung ist außerordentlich eisenarm. 100 g Kuhmilch enthalten nur ca. 2 mg Eisen. Die Hämoglobinbildung während der Laktationsperiode bedarf

sitzen soll während der Laktationsperiode in Hämoglobin umgewandelt wird

Aus diesem Grunde ist es verständlich, daß Kinder, die allzulange ausschließlich mit Milch gesaugt

Eisen zugeführt w

dieser Sachlage h

darauf hingewiesen, daß man Säuglingen recht bald schon Gemüse füttern soll

Alle Gemüse sind eisenhaltig

Wenn Blutfarbstoff innerhalb des Organismus in allzu großer Menge zerfällt, so beobachtet man besonders in der Leber und Milz ein eisenhaltiges Pigment das man als Hemosiderin bezeichnet Bei der Besprechung der Pigmente wurde bereits gezeigt (S 527), daß das Hemosiderin kein eigentliches Pigment, sondern lediglich eine Eisenablagerung in den Zellen, wahrscheinlich eine Eisen Eiweiß Verbindung ist

Fassen wir unsere Kenntnisse über den Eisenstoffwechsel zusammen so sehen wir, daß der Mensch Hamoglobin aus anorganischem Eisen aufbauen kann und daß aus diesem Grunde die Zufuhr von Eisen aus therapeutischen Gründen angezeigt erscheint, wenngleich nicht erwiesen ist, daß das mit der Nahrung gereichte Eisen in Hamoglobin übergeht Im menschlichen Organismus ist immer genügend Eisen vorhanden Eine Erkrankung des Erwachsenen aus Eisenmangel ist nicht bekannt

## Der Wasserhaushalt.

Der menschliche Körper besteht, wie sehr viele Organismen zum größten Teil aus Wasser Der Begriff Wasser ist in seiner funktionellen Stellung im Organismus vielseitig Das Wasser dient als Lösungsmittel Es kann, wie wir auf S 584 ausgeführt haben, selbst die Rolle eines Minerals spielen (Hydratation, Quellungswasser) Ferner entsteht Wasser als Stoffwechselendprodukt bei der Verbrennung Es erscheint wunderbar, daß trotz dieser funktionellen Differenziertheit des Wassers der Wasserbestand des Gesamtorganismus wenig

des Gesamtorganismus ausgleichen können

Der Wasserbestand

Der älteste Versuch von Chaussier<sup>183</sup>, der eine menschliche Leiche im Backofen getrocknet hat, ergab 90% Wasser Bei dieser Art der Trocknung sind aber viele flüchtige, organische Bestandteile verlorengegangen, so daß diese Angabe als erheblich zu hoch angesehen werden muß Spätere Untersuchungen zeigen, daß der Wassergehalt des Menschen, besonders im embryonalen aber auch noch im Säuglingsalter schwankt, um im Erwachsenenalter ziemlich konstant zu bleiben Im embryonalen Alter werden folgende Zahlen angegeben (Fehling<sup>184</sup>)

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Embryo von 6 Wochen | 97,5% |
| " " 4 Monaten       | 92 %  |
| " " 6 Monaten       | 85 %  |
| " " 9 Monaten       | 74 %  |

Nach diesen Autoren und nach den älteren Angaben von Eckert<sup>185</sup> ist der kindliche Organismus wasserreicher als der des Erwachsenen Die Angaben über den Wassergehalt des Erwachsenen schwanken zwischen 58% (Gerhartz<sup>186</sup>) bis 66% (Voikmann<sup>187</sup>) Es dürfte sehr schwer sein, für den Gesamtorganismus

so bleibt ein Teil des Wassers mit dem Eiweiß zurück. Die Menge des Wassers, welche an dem lyophilen Kolloid Eiweiß haften bleibt, ist nicht nur von der Art des Eiweißes, sondern auch von dem Zustand des Milieus (Reaktion, Anionen, Kationen) abhängig. Der Druck, welcher nötig wäre, um das Wasser aus dem Kolloid zu entbinden, heißt Quellungsdruck. Schade bezeichnet den Quellungsdruck des Plasmaeiweißes als onkotischen Druck des Plasmaeiweißes.

Die Menge wurde bei einer verschiedenen Menge zu bestimmen.

#### Die Lymphe

Über die Gesamtmenge der Lymphe existieren kaum zuverlässige Angaben. Man schätzt den Bestand an stromender Lymphflüssigkeit auf ca. 1 Liter. Der größte Teil des im Organismus enthaltenen Wassers findet sich in den Organgeweben und in der Zwischensubstanz. Die sog. Gewebs- oder Zwischenflüssigkeit dürfte im lebenden Zustand ständig in Bewegung sein. Jede Zelle enthält ebenfalls Wasser, so daß wir im Gesamtorganismus zwischen in gebahnten und ungebahnten Wegen stromender Flüssigkeit und zwischen Zellflüssigkeit zu unterscheiden haben.

Wassergehalt  
der Lymphe

spalten regeln. Die älteste Auffassung, daß der Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und umgebendem Gewebe vom hydrodynamischen Druck unter dem die Flüssigkeit steht, abhängig ist, stammt von Ludwig<sup>188</sup>. In dem

Capillaren und Gewebe der hydrodynamische Druck der durchstromenden

Heidenhain<sup>191</sup> auf vitale Vorgänge der Capillarendothelien bezieht. diametral gegenüber Heidenhain<sup>191</sup> ging davon aus, daß Einwirkungen auf den Lymphstrom durch Zufuhr verschiedener Substanzen erzielt werden, die in keiner Weise durch den Filtrationsdruck erklärt werden können. Es sei hier nicht auf die Einwirkung der verschiedenen chemischen Agenzien auf die Lymph

bildung die Heidenhain zu der Einteilung in Lymphagoga I und II Ordnung führten, sondern lediglich die Tatsache hervorgehoben, daß Heidenhain entgegen der Ludwigschen Auffassung annahm, daß es Stoff gibt die unabhängig vom hydrodynamischen Druck den Flüssigkeitsaustausch zwischen den gebahnten und ungebahnten Flüssigkeitsreservoirs regeln. Die Wirkung dieser chemischen Agenzien wurde in Abhängigkeit gestellt von einer sekretorisch vitalen Funktion der Endothelzelle. Siebeck<sup>192</sup> hat zweifellos recht wenn er an dem Begriff des vitalen Sekretionsprozesses als Erklärung Anstoß nimmt. Man weiß ja nicht, welche Kräfte den Sekretionsprozeß in der Zelle auslösen, ob nicht hier auch letzten Endes physikalisch chemische oder dynamische Vorgänge eine Rolle spielen. Es möchte mir aber doch scheinen, daß man den Begriff der vitalen Funktion der Endothelzelle für den Stoff und Wasser austausch beibehalten soll, weil er sich in unseren Vorstellungen in dem Sinne eingebürgert hat, daß wir unterscheiden zwischen Austauschvorgängen physikalisch chemischer Natur (Osmose usw.), die wir nach physikalisch-chemischen Gesetzen verfolgen können, und cellular bedingten Austauschvorgängen, bei denen uns vorläufig und wohl auch immer ein gesetzmäßiges Verstehen versagt bleiben wird. Mit dieser Auffassung der Austauschvorgänge zwischen gebahntem und ungebahntem Flüssigkeitsstrom sind wir zur dritten Komponente dieser Regulation gekommen, der Regulation, welche durch physikalisch chemische Gesetze erklärt wird. Der Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwände vollzieht sich in gewissem Maße vergleichbar mit dem Flüssigkeitsaustausch durch eine semipermeable Membran. Der Flüssigkeitsaustausch hängt von den Eigenschaften der Membran und der Zusammensetzung der Lösung zu beiden Seiten der Membran ab. Je nach der Konzentration der gelösten Stoffe zu beiden Seiten der Membran kommt es entsprechend den Partiardrücken der molekulargelosten Stoffe zu Ausgleichsströmungen. Für diese osmotischen Vorgänge gelten die Gesetze des Gasdruckes, wonach der Druckausgleich sich nach den Partiardrücken der einzelnen Gase, in diesem Falle der einzelnen in Wasser gelösten Moleküle und Ionen richtet.

Die an einfachen Modellversuchen gewonnenen Erkenntnisse über Diffusionsvorgänge haben natürlich nur zum Teil für die Austauschvorgänge zwischen Blutflüssigkeit und Gewebe Gültigkeit, da die Verhältnisse im Blutplasma das eine kolloidale und molekulare Lösung großer und kleiner Moleküle darstellt viel komplizierter liegen. Siebeck<sup>193</sup> hat in seinen Versuchen die Kompliziertheit der vorliegenden Verhältnisse an dem Modell der roten Blutkörperchen gezeigt. Mit Recht weist er in seinem Referat über den Wasserhaushalt darauf hin, daß womöglich nicht die ganzen dissoziierten Ionen als wirksame Träger des osmotischen Druckes in Rechnung zu setzen sind da auch mit einer Adsorption der Elektrolyte an große Oberflächen gerechnet werden muß. Es konnte also der Fall eintreten, daß die wirksame Konzentration des dissoziierten Elektrolyten nicht dem entsprechen würde was wir durch die Elementaranalyse feststellen. Trotzdem dürfte die Bedeutung der physikalisch chemischen Gesetze für den Stoffaustausch einer wäßrigen Lösung die Elektrolyte enthält in weiterem Sinne auch für die Blutflüssigkeit maßgebend sein. In geistvoller Weise hat J. Loeb<sup>194</sup> darauf hingewiesen, daß für die osmotischen Bewegungen an den Capillarwänden ähnliche Verhältnisse vorliegen wie sie von Donnan als anormale Osmose beschrieben sind. Das Donnansche Gesetz (Donnansches Membrangleichgewicht) besagt: Sind in einer Lösung kolloide Ionen, wie sie die elektrisch geladenen Komplexe der Plasmaeweißkörper darstellen, mit den Ionen eines Elektrolyten in einer Lösung vorhanden, und ist diese Lösung durch eine Membran von der Lösung des gleichen Elektrolyten getrennt, so verteilen sich die Ionen des

des Milieus

Die Eiweißkörper sind isoelektrisch (maximal entladen) im sog. isoelektrischen Punkt. Dieser Punkt gibt diejenige Reaktion an, bei welcher das betreffende Protein nur ein Minimum an Ionen abgibt. Es sind positive wie negative Ionen in kleinstmöglichem Betrage im isoelektrischen Punkt vorhanden. Der isoelektrische Punkt für das Serumalbumin liegt bei  $p_H$  4,7 für Globulin bei 5,4 für Diglobulin bei 6,5. Bei niedrigerem  $p_H$ , also auf der sauren Seite, geben die betreffenden Eiweißkörper Kationen ab; bei höherem  $p_H$  auf der basischen Seite Anionen. Für den Flüssigkeitsaustausch an den Capillarwänden kommt nur eine Peakionslage in Frage, bei der im Membrangeleichgewicht Anionen nach außen durchtreten, während Kationen zurückgehalten werden. In folgendem Schema, das einer zusammenfassenden Darstellung der Ödempathologie von Oehme<sup>195</sup> entnommen ist, bezeichnet  $z$  die Konzentration der nicht permeierenden Kolloidanionen  $R^-$  und der diesen entsprechenden Kolloidkationen  $Na^+$ ,  $y$  bezeichnet die Konzentration der permeierenden  $Na^+$  und  $Cl^-$ ,  $x$  die noch verbleibende  $NaCl$ -Konzentration der Außenlösung.

Donnansches Membrangeleichgewicht Schema (Nach Oehme)

| Ausgangszustand |        |         |         | Gleichgewicht |        |         |        |
|-----------------|--------|---------|---------|---------------|--------|---------|--------|
| innen           |        | außen   |         | innen         |        | außen   |        |
| $R^-$           | $Na^+$ | $Cl^-$  | $Na^+$  | $P^-$         | $Cl^-$ | $Na^+$  | $Cl^-$ |
| $z$             | $z$    | $x + y$ | $x + y$ | $z$           | $y$    | $x + y$ | $x$    |

Die Summe der Anionen ist gleich derjenigen der Kationen auf jeder Seite (Gesetz der Elektroneutralität). Loeb<sup>194</sup> zeigte, daß der Donnansche Ver-

hältnis  $x$  von der Konzentration des Kolloides selbst, sondern von dem Konzentrationsverhältnis  $z$  abhängen. Gegenüber Übertragung der Loeb'schen Versuche auf die Verhältnisse des Flüssigkeitsaustausches in den Capillarwänden sind die verschiedensten Einwände gemacht worden (Rona und Petow<sup>196</sup>, Hill<sup>197</sup>). Siebeck<sup>192</sup> betont, daß das Verhältnis der Elektrolytkonzentration zu der Konzentration der Kolloide im Organismus ganz anders ist als in den Modellversuchen. Schon lange bekannte Tatsache: das Serum wie auch  $NaHCO_3$  Verteilung

Druck im Plasma für Quellungdruck. den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe besonders hervorgehoben. Der Quellungdruck im Plasma ist abhängig von der Art und dem Zustand der



Kolloide von der Einwirkung von Elektrolyten und oberflächenaktiver Stoffe auf die Kolloide. Der tatsächlich vorhandene Quellsdruck des Eiweißes im Blutplasma soll sechszigmal so groß sein wie der osmotische Druck im Plasma. Ellinger konnte bei künstlich durchbluteten Froschteilen nachweisen, daß Beziehungen bestehen zwischen den gefundenen Werten des Quellsdruckes und dem Einfluß diuretisch wirkender Arzneien so zu erklären, daß sie den Quellsdruck des Plasmas erhöhen oder erniedrigen. Die Auffassung Ellingers blieb nicht unwidersprochen. Oehme<sup>200</sup> konnte zeigen, daß zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Wasserbindung der Kolloide im Plasma kein nachweisbarer Zusammenhang besteht. Schade<sup>201</sup> hat Einwände gegen die methodische Bestimmung des Quellsdruckes durch Ellinger erhoben und glaubt in seinem Verfahren der Messung des onkotischen Druckes (Bezeichnung Schades für Quellsdruck) ein besseres Kriterium gefunden zu haben. Schade geht insoweit mit Ellinger einig, daß er dem onkotischen Druckgefälle zwischen Blutplasma und angrenzender Gewebsflüssigkeit für den Flüssigkeitsaustausch einen wesentlichen Einfluß zuschreibt. Siebeck<sup>199</sup> wendet gegen alle diese Auffassungen dem Quellsdruck der Kolloide für den Flüssigkeitswechsel ausschlaggebende Bedeutung zuzumessen, ein, daß diese Versuche zur Voraussetzung eine in ihren physikalischen Eigenschaften konstante Gefäßwand haben, während doch die Verhältnisse in Wirklichkeit durch die wechselnde Permeabilität der Gefäßwände viel komplizierter liegen. Die Untersuchungen Ellingers und Schades haben aber zweifellos einen neuen Gesichtspunkt für den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe ergeben, der zusammen mit den bisherigen physikalisch-chemischen Betrachtungen der normalen und anormalen Osmose das physikalisch-chemische Geschehen in den Vordergrund stellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich die Flüssigkeitsbewegung zwischen den gebahnten Wegen der Capillaren und den ungebahnten Wegen der Gewebe von drei Faktoren abhängig erweist, die im hydrodynamischen Druck in dem Zustand und der Funktion der Capillarendothelien und in physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten begründet sind. Ein weiteres Moment, das ebenfalls für diesen Flüssigkeitsaustausch in Frage kommt, ist die Funktion der blindsackartig in die Gewebsflüssigkeit eintauchenden Lymphgefäße. Bei Verlegung dieser Lymphabflußwege kann es ebenfalls zu Störungen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit kommen.

Die Flüssigkeitsbewegung zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle liegt noch komplizierter als die dargestellten Verhältnisse des Flüssigkeitsaustausches zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit. Die grundlegenden Untersuchungen von Overton<sup>202</sup> welche zwar heute in ihrer ursprünglichen Deutung nicht mehr aufrechterhalten werden können, zeigen, daß Zellen in isotonischer Lösung veränderter Neutralsalze ihren Wasserbestand aufrechterhalten. In verdünnteren Lösungen dieser Salze nehmen die Zellen Wasser auf in konzentrierteren geben sie Wasser ab. Es scheint demnach, daß die Wasseraufnahme der Zelle in gehendem Maße vom osmotischen Druck der umgebenden Lösung abhängig ist. Die Wasseraufnahme und Abgabe geht in ihrer Größenordnung nicht parallel der Größenordnung der Änderung des osmotischen Druckes. Overton hat bereits darauf hingewiesen, daß bei der Volumenveränderung bedingenden Wasserbewegung der Zelle nicht alles Wasser in der Zelle beteiligt ist, sondern daß nur diejenigen Phasen, welche die Eigenschaften einer Lösung haben, die Wasserbewegung mitmachen. Siebeck<sup>199</sup> zeigte an Modellversuchen an roten Blutkörperchen, daß etwa der dritte Teil eines roten Blutkörperchens Phasen

mit der Eigenschaft einer Lösung enthält welcher bei Änderung des osmotischen Außendruckes die Flüssigkeitsbewegung mitmacht. Wir sehen in der Zelle ähnliche Verhältnisse wie im Plasma: das Wasser ist in verschiedenem Zustande vorhanden, teils als Lösungswasser, teils als Quellungswasser. Overton glaubt, daß die Flüssigkeitsbewegung von der Zelle und in die Zelle sich durch eine Plasmahaut vollziehe, die zwar nicht histologisch als Membran zu erkennen ist, die aber strukturell von Lipoiden aufgebaut wäre. In diese Membran können nur lipoidlösliche Stoffe eindringen, während die meisten Neutralsalze lediglich osmotische Wirkungen im Sinne einer Wasserbewegung entfalten. Aus der Theorie von Overton ist die Tatsache schwer erklärlich, daß Wasser von der

Voraussetzung der Lipoidlöslichkeit für das Eindringen in die Zelle nicht möglich. Alle Hülfsypothesen wie die Mosaiktheorie von Nathanson<sup>203</sup> und die Heranziehung sekretorischer vitaler Vorgänge können die ursprüngliche Overtonsche Deutung nicht aufrechterhalten.

Die Untersuchungen von Hofmeister<sup>204</sup> und seiner Schule über die Quell- Einfluß der  
Quellung lung von Gelatinestückchen in verschiedenen Lösungen sind in weitgehender Weise auch auf die Flüssigkeitsbewegungen zwischen Zelle und Gewebsflüssigkeit angewandt worden. Hofmeister und seine Schüler fanden, daß die Quellbarkeit der Gelatine die Aufnahmefähigkeit für Wasser durch Säuren und Alkalien wie auch durch Neutralsalze begünstigt wird. Bei den Neutralsalzen sollen hierbei die Anionen die hauptsächlichste Wirkung entfalten. Es besteht aber zwischen diesen beiden Größen dem Einfluß der  $H^+$ -Konzentration und der Neutralsalze ein Quellungsantagonismus, indem die Quellung in saurer und alkalischer Lösung durch Neutralsalze herabgesetzt wird. Ein solcher Quellungsantagonismus soll auch zwischen ein- und mehrwertigen  $Mg < Ca < Ba <$

Sinne sprechen auch die Versuche von O. Warburg<sup>97</sup>, der sowohl für Zell

Loewe aufgezeigten Verhältnisse der Adsorption und der Oberflächenwirkung in ihrer Allgemeingültigkeit erschüttert wird, so lassen sich doch gemeinsame Gesichtspunkte, die beide Auffassungen miteinander verbinden, finden, wenn man annimmt, daß auch die lipoiden Substanzen durch Adsorption und Oberflächenwirkung an den Grenzflächen festgehalten werden und so auf die Oberflächenspannung der durchtretenden Flüssigkeit Einfluß gewinnen.

In gleicher Weise wie für den Flüssigkeitsaustausch durch das Capillarendothel ist auch für den Flüssigkeitsaustausch durch die Zellbegrenzung, sei sie nun durch adsorbierte Stoffe oder durch eine tatsächliche Plasmahaut gegeben, das oben ausführlich behandelte Verhältnis in der Zelle selbst und noch viel von Wichtigkeit. Die osmotischen Verhältnisse in der Zelle sind noch sehr schwieriger zu beantworten, da die jeder Zellart eigentümliche Struktur physikalisch chemisch ungründlich ist. Wir haben es hier nicht nur mit einer oder zwei Phasen, mit Hydrationswasser und mit molekularer Lösung zu tun, sondern sicherlich mit einer ganzen Reihe von Phasen, die durch das Vorhandensein von Fetten und Lipiden noch besonders kompliziert erscheinen.

Wasserbilanz  
Die Wasser-  
aufnahme

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Flüssigkeitsbewegung und damit der Stoffaustausch zwischen Zelle und Gewebeflüssigkeit, trotz vieler physikalisch chemischer Analogien mit unbelebten Modellen, heute noch vollständig unklar ist. Man kann einige Analogien aus dem Modellversuch vermuten. Es wäre aber verfehlt, diese Vermutungen als Tatsachen darzustellen.

Die Wasseraufnahme beim einzelnen Individuum zeigt außerordentliche Schwankungen. Sie ist in hohem Maße von der Art der Nahrung und speziell vom Salzgehalt der Nahrung abhängig. In den meisten Fällen (starke Schweiß, Durchfälle, Blutverluste) ist Wassermangel die Ursache des Durstes. Wir kennen aber auch Zustände, bei denen das Durstgefühl nicht durch einen Wasserverlust bedingt ist. Herz und Nierenkranke im Stadium des zunehmenden Ödems zeigen häufig heftigen Durst trotz Vermehrung des Wasserbestandes. Erich Meyer<sup>209</sup> nimmt an, daß nicht der Wassergehalt des Blutes, sondern die Konzentration osmotisch wirksamer Substanzen im Blute das Durstgefühl auslöst. In der Tat findet sich nach Blutverlusten ein Anstieg des Kochsalzgehaltes des Blutplasmas. Auch den Durst der Diabetiker kann man durch die Anheftung von Zuckermolekülen im Blutplasma erklären. Die Lösung verschiedener Stoffe konnte durch Zufuhr von hypertonischen Lösungen verschiedener Stoffe (Bauer, Leschke<sup>210</sup>, Durst auslösen eine Ansicht, die nicht unwidersprochen blieb (Bauer und Aschner<sup>211</sup>), da die Durstempfindung erst 10—20 Minuten nach der Injektion einsetzt. Zweifellos hat Nonnenbruch<sup>212</sup> mit seiner Annahme recht, daß nicht nur die molare Konzentration im Blute, sondern auch die Konzentration im Gewebe für das Zustandekommen der Durstempfindung maßgebend ist. Das subjektive Gefühl der Austrocknung im Munde ist vielfach für das ursächliche Moment der Durstempfindung angenommen worden. L. R. Müller<sup>213</sup> berichtet über Versuche bei denen die Versuchspersonen deutlich zwischen Austrocknen im Munde und Durstgefühl unterschieden hatten. Nach unseren heutigen Kenntnissen kann man die Durstempfindung nicht auf einen einheitlichen Nerven bringen. Sie kann ebenso vom Elektrolytgehalt der Körperflüssigkeiten wie rein psychisch wie auch durch lokale Veränderungen an der Mundschleimhaut und im Ösophagus (L. R. Müller<sup>214</sup>) ausgelöst werden. Auch der Zustand der nervösen Apparate kann unabhängig von den bisher angegebenen Momenten zur Durstempfindung führen.

Durch diese große Variation in den Bedingungen für die Wasseraufnahme ist es um so erstaunlicher, daß normalerweise die Wasseraufgabe mit einer beliebigen

Wasseraufgabe

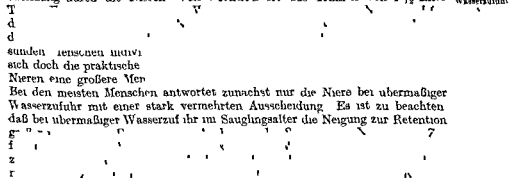
gesteigerten Wasseraufnahme Schritt halten kann. Die Hauptmenge des aufgenommenen Wassers verläßt den Körper durch die Nieren. Die Niere antwortet auf einen anormalen Wassergehalt des sie durchstromenden Blutes mit gesteigerter Wasserausfuhr. Ferner sind die in der Zeiteinheit durch die Niere stromende Blutmenge sowie hormonale und nervöse Reize auf die Wasserausscheidung von Einfluß. Das Charakteristikum der normalen Niere ist die große Breite des Wasserausscheidungsvermögens mit dem sie in kurzer Zeit das Überangebot bewältigen kann.

Der renalen Wasserabgabe beigeordnet sind extrarenale Wege der Wasserabgabe. Die Menge des Wassers, welche auf extrarenalem Wege den Körper verläßt, ist normalerweise ca. 400–500 ccm, kann aber auch bis zu 1000 ccm betragen (Doll und Siebeck<sup>214</sup>). Die Wasserabgabe durch die Haut spielt nicht nur bei Variation der Körperwärme eine Rolle, sondern auch bei übertriebener Wasserezufuhr (Mong und Hauck<sup>215</sup>). Bei großen oedematösen Wasseransammlungen im Körper können ohne überschneßende Diurese große Mengen Wasser durch die Haut den Körper verlassen.

Durch die Lunge wird beim Gesunden ca. 300 g Wasser in 24 Stunden ausgeschieden. Hier ist Atmungszahl, Temperatur und Feuchtigkeit der Luft für die Größenordnung des ausgeschiedenen Wassers maßgebend. Daß auch die Wasserausscheidung durch die Lungen durch eine überreichliche Flüssigkeitszufuhr gesteigert werden kann, hat Siebeck<sup>215</sup> gezeigt.

Durch den Darm werden unter normalen Verhältnissen ca. 100–200 g Wasser abgegeben. Der Wasserverlust durch den Darm kann aber unter pathologischen Umständen bei Durchfällen mehrere Liter betragen.

Vermehrte Wasserezufuhr führt in erster Linie zu einer vermehrten Ausscheidung durch die Nieren. Von Volhard ist das Trinken von 1½ Liter Wasser



und vor allen Dingen die Wasser- und Salzzufuhr in der Vorperiode großen Einfluß. Es ist einleuchtend, daß bei salz- und wasserreicher Nahrung vor einem solchen W

Weise w

H. Strau

können

bezug au

H. Strauß<sup>216</sup> fand an gesunden jungen Männern nach übermäßiger Flüssigkeitszufuhr stets eine Verdünnung des Blutes und keine wesentliche Veränderung im osmotischen Druck des Blutes. Die Geschwindigkeit, mit der die Diurese erfolgt, ist ebenfalls individuell sehr verschieden. Bei den meisten setzt die Diurese nach einer Viertelstunde ein und ist in der dritten halben Stunde auf dem Höhepunkt. Es gibt aber auch gesunde Menschen, bei denen die Diuresekurve

nach großer Flüssigkeitszufuhr von der ersten halben Stunde an hoch ist und während drei Stunden ein erhöhtes aber flaches Niveau beibehält

Abhängigkeit  
der Wasser-  
abgabe vom  
Salzbestand

Wie bereits bei der Beurteilung des Trinkversuchs ausgeführt wurde ist die Wasserabgabe von dem Salzgehalt der Kost und von dem Salzbestande des Organismus abhängig. Beim Wasserwechsel handelt es sich ja nie um reine wässrige Flüssigkeit sondern immer um Salzlosungen. Von den Elektrolyten die den Wasserhaushalt bestimmend beeinflussen ist das Kochsalz der wichtigste. Gibt man zu einer gewöhnlichen Kost 10–15 g Kochsalz als Zulage so wird diese Menge in der Regel durch eine stärkere Diurese in 1–2 Tagen wieder ausgeschieden (Magnus Levy<sup>220</sup> Schlayer<sup>1</sup> v. Monakow<sup>2</sup>). Bei Säuglingen sind die Verhältnisse weniger eindeutig (Schloß<sup>223</sup> Lasch<sup>224</sup>). Der Säugling retiniert mehr als der Erwachsene. Versuche mit Salzwasser wurden von Schittenhelm und Schlecht<sup>225</sup> Versuche mit intravenösen Salzinfusionen von Magnus<sup>2</sup> ausgeführt. Die Resultate hinsichtlich der Ausscheidung sind außerordentlich verschieden. Es kommt eben im wesentlichen auf den Zustand der Wasser- und Salzdepots an wobei zu bemerken ist daß in der Haut sich anscheinend mehr Salz anhaufen kann als einer physiologischen Kochsalzlosung entsprechen würde. Die Retention von Trockenkochsalz ist immer wieder in Erwägung gezogen worden. Bei krankhaften Zuständen wird eine Kochsalzzulage mit einer gleichzeitigen Wasserretention beantwortet. Man glaubte die in Betracht kommenden Verhältnisse durch Veränderungen der Konzentration der verschiedenen Plasmabestandteile widerspiegelt zu finden. Veil<sup>218</sup> sucht nach Salzzulagen den Refraktometerwert des Serums vermindert auch der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt während der Cl-Gehalt des Serums nur vorübergehend ansteigt in den meisten Fällen unbeeinflusst bleibt. Bei ähnlichen Versuchen an Nierenkranken habe ich gesehen wie wenig zuverlässig der Refraktometerwert des Serums für die Beurteilung des Wassergehaltes des Serums ist. Es scheint doch immer noch das beste zu sein bei der Analyse irgendeiner Substanz sei diese ein Mineral oder das Wasser die Substanz selbst zu bestimmen und nicht durch indirekte Methoden Zahlenwerte für die zu untersuchende Substanz zu gewinnen. Die Methode der Wahl für Wasserbestimmungen ist die quantitative Ermittlung des Wassergehaltes durch Trockensubstanzbestimmungen. Aus diesem Grunde scheinen auch die Angaben

wie variabel die Deutungsmöglichkeiten der Befunde Veils sind. Der salzarme Organismus vermag das Wasser weniger gut zu binden. Diese Einsicht ist für die Einleitung einer Diurese sehr wichtig da der Organismus bei salzreicher Kost und gleichzeitiger Gabe von Diuretica retiniertes Wasser leichter abgibt (Bogen dorfer<sup>227</sup>). *Nächst den zahlreichen Untersuchungen über die Verhältnisse bei Wasseraufnahme und Wasserabgabe im Zusammenhang mit der Kochsalzkonzentration der Säfte sind diese Verhältnisse auch unter Berücksichtigung anderer Ionen besonders des  $\text{HCO}_3$  Ions untersucht worden.* Die diabetischen

in dem  $\text{Na}^+$  Ion, da weder beim Gesunden noch beim Kranken eine Salzsäure-  
 gabe von einer Wasserretention gefolgt zeigt sich nach unseren Beobachtung  
 $\text{Cl}^-$  am stärksten, da sowohl beim

Bedeutung des  
 $\text{Na}^+$ -Ions für die  
 Wasserretention

Wasserretention nach Natriumbicarbonat vermieden werden kann wenn die  
 Kost extrem salzarm gehalten wird Von hohem Interesse sind die Beobachtungen  
 von Blum<sup>210</sup>, daß die Kaliumsalze nicht gleichsinnig mit den Natriumsalzen eine  
 Wasserretention herbeiführen Bei Nierenkranken führte Kochsalz zur Retention  
 von  $\text{Na}^+$  und Wasser und zur Ausschwemmung von  $\text{K}^+$ , während Kaliumchlorid  
 eine Abgabe von  $\text{Na}^+$  und gleichzeitig von Wasser hervorrief,  $\text{K}^+$  wird hierbei  
 retiniert Blum<sup>211</sup> zeigte daß Calciumsalze wie Kaliumsalze auf die Wasser-  
 abgabe bei großen Dosen (15–30 g pro die) wirken Ist die Kost nicht Koch-  
 salzfrei, so führen Ca Salze ebenfalls Wasserretention herbei In gleichem  
 Sinne sprechen die Beobachtungen von Kempmann und Menschel<sup>212</sup>, die  
 nach intravenösen Euphyllinjektionen durch K und Ca die Diurese verstärkt  
 sahen Oehme<sup>213</sup> zeigte daß die Zufuhr von Mineralsäuren und  $\text{NH}_4\text{Cl}$   
 eine Verschiebung der Puffer nach der sauren Seite unter gleichzeitigem Wasser  
 und Salzverlust herbeiführt während  $\text{NaHCO}_3$  im entgegengesetzten Sinne zu  
 wirken scheint Auch Oehme glaubt daß die Wasserretention an das  $\text{Na}^+$   
 gebunden ist Es muß aber gleichzeitig immer genügend  $\text{Cl}^-$  vorhanden sein  
 Die Wirkung der verschiedenen zugeführten Salze hängt von dem Äquivalenz-  
 verhältnis der aufgenommenen Ionen und der gleichzeitig gegebenen Kostart ab  
 Hierbei spielt die saure und alkalische Kost eine nicht zu übersehende Rolle  
 Oehme zeigt in seinen Versuchen überzeugend daß es nicht richtig ist, zur  
 Beurteilung des Wasserwechsels nur einen Elektrolyten herauszugreifen und

das gesamte  
 wechselseitige  
 Wie unrichtig  
 n vieldeutigen  
 Refraktometerwert herauszugreifen Jeder Eingriff in das Ionenmilieu durch  
 Zulagen oder durch Entzug greift in das komplizierte Räderwerk des fein auf

vorgetragen werden kann Zweifelslos ist bei einer bestimmten Kostart eine solche  
 Verschiebung des Mineralbestandes noch durch entsprechende Salzzulagen zu  
 verstärken Inwieweit aber derartige Veränderungen des Ionenmilieus auf Heil-  
 vorgänge von Wunden oder gar von Infektionskrankheiten (Tuberkulose [Sauer-  
 bri-  
 ers  
 vor  
 get  
 praktisch erfolglos

Einen Eingriff in den Wasser und Elektrolytbestand des Organismus stellt  
 jeder größere Blutverlust dar (s S 585) Nach einem Blutverlust kommt es  
 zu einem Einstromen von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn Die  
 dadurch zustande kommende Hydrämie kann größer sein, als der verlorenen  
 Blutmenge entspricht Gleichzeitig findet ein Ausgleich in dem Elektrolyt-  
 milieu der Blutflüssigkeit statt, so daß man unter Umständen nach einem großen  
 Blutverlust eine Molenvermehrung im Blutplasma feststellen kann, wie dies von

Adernß und  
 Blutverlust

v Hoßlin<sup>235</sup> für das Kochsalz gezeigt wurde. Ein Blutverlust drückt sich aber nicht nur in der Verschiebung des Wasser- und Salzgehaltes des Blutplasmas aus, sondern wird durch Veränderung der Kohlensäurespannung und gleichzeitiger Reaktionsänderung des Urins nach der alkalischen Seite sich auch in einer Veränderung des Blutpuffers bemerkbar machen (W. H. Veil<sup>236</sup>, Endres<sup>237</sup>). Die Wirkung eines therapeutischen Aderlasses läßt sich somit nicht allein durch den Flüssigkeitsverlust erklären. Es müssen hier noch die eben besprochenen Momente beim Blutverlust mit herangezogen werden, um ein Verständnis der Aderlaßwirkung anzubahnen. Es ist einleuchtend, daß die Verschiebungen, welche durch einen Aderlaß ausgelöst werden, beim kranken Kreislaufinsuffizienten und beim nierenkranken Menschen noch komplizierter und vieldeutiger sind, als sie der Ausgleichsvorgang beim normalen Menschen voraussehen läßt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Elektrolyte mit ihrem Lösungsvermögen, dem Wasser, im Organismus einen komplexen Zustand repräsentieren, in dem man wohl durch exogene Eingriffe mit umfassenden Analysen Verschiebungen veranschaulichen kann. Der Mechanismus dieser Regulationsvorgänge im Ionenmilieu erscheint aber noch reichlich unklar.

Wasserretention  
bei Stoffansatz

Der Wasserbestand des Organismus ist aufs engste verknüpft mit Stoffansatz und Stoffabgabe. Bei jedem Wachstum wird Wasser angesetzt. Im Kindesalter trifft dieser Satz zwar nicht zu, da das wachsende Kind wasserärmer wird. Aber bedeutend; man schon ..

über die Wasserretention im Fettgewebe schwanken außerordentlich (von 10—70%) und scheinen individuell weitgehend verschieden. Besonders merkwürdig ist, daß nach den Untersuchungen von Schirmer<sup>238</sup> das Fettgewebe bei Normalen und bei Fettsüchtigen wasserärmer sei als das Fett bei kachektischen Individuen. Beim Glucogenansatz zeigte Zuntz<sup>239</sup> eine gleichzeitige Aufnahme von der 3—4fachen Menge Wasser. Die neuerdings gefundenen Beziehungen der Leber zum Wasserwechsel durften im wesentlichen mit dem Glucogenbestand der Leber parallel gehen.

Die Angaben über die Verhältnisse des Wasserhaushaltes beim Eiweißansatz sind nicht eindeutig. Luthje<sup>223</sup> glaubt wohl aus seinen Versuchen einen trockenen Ansatz von Eiweiß zu erschließen, doch ist diese Folgerung durchaus nicht zwingend. Wenn andere Autoren durch Erhöhung des N-Umsatzes, d. h. durch starke Eiweißzufuhr eine Vermehrung der Wasserabgabe in Gestalt einer reichlichen Diurese feststellten, so dürfte diese durch die diuretische Wirkung verschiedener N-haltiger Eiweißabbauprodukte hervorgerufen sein. Andererseits kann eine vermehrte Wasserzufuhr zur Ausschwemmung N-haltiger Schlacken führen. N-Ausscheidung und Wasserabgabe hängen demnach nicht

at

en

ot

gehen, daß Eiweißkost zur Wasserausscheidung, Kohlenhydrat und Fettkost eher zur Wasserretention führen. Konnte doch Grafe<sup>226</sup> und v. Hoßlin<sup>222</sup> in früheren Versuchen bei Gesunden zeigen, daß reichliche Kohlenhydratzufuhr eher zu Wasserverlusten als zu Wasserretention führt. In gleicher Weise, wie wir für die Beurteilung der Wasserbilanzen den Elektrolytbestand des Körpers als ausschlaggebend gesehen haben, so müßte man auch für die Beurteilung einseitiger Eiweiß- oder Kohlenhydratkostverordnungen eine eindeutige Kenntnis des Körperbestandes an diesen Grundstoffen voraussetzen, da zweifellos im

Zustände der Mast für den Wasserwechsel andere Bedingungen herrschen als in Perioden geringer oder unterwertiger Ernährung. Besonders trifft dies bei fetttauglichen Patienten zu. Es ist offensichtlich, daß der große zahlenmäßige Erfolg bei Abmagerungskuren in erster Linie durch Wasserverluste zu erklären ist. Wenn man einem fettleibigen Individuum bei einer salzarmen Kost eine Wasserrückhaltung des Fettleibigen

sogenannten Milchtagen zum Ausdruck. Da die Milch relativ salzarm ist, kann man bei Zufuhr von ca. 1 Liter Milch also bei geringer Flüssigkeitszufuhr, eine

so tritt kein Wiedersatz des Wassers ein. Zweifellos spielen bei der Wasserretention Abschnitte, in denen die saugfähigen Gewebe sich addieren

Im Hunger verliert der C... Wasser  
Am deutlichsten sehen wir ... im Hunger  
jede Nahrungsaufnahme un...  
wird Die Gewichtsstürze von täglich 1 kg und mehr sind in der Hauptsache

ersten Stadium, dessen Dauer bei absolutem Hunger sehr kurz ist, erfolgt eine übermäßige Wasserausschwemmung. Im zweiten Stadium, wo bereits eine erhebliche Reduktion der Körpermaße eingetreten ist, zeigt der Körper große

bestand, durch Salz schmackhaft zu machen, wodurch eine Wasserretention verursacht  
Man be-  
Menge v  
qualitati  
Faktori

(Schittenhelm<sup>224</sup>, Jansen<sup>225</sup>) Der Zustand der Unterernährung schafft für den Wasserhaushalt Verhältnisse, die dadurch charakterisiert sind, daß die Wasserausscheidung nicht mehr parallel geht mit der Wasserezufuhr. Während der Gesunde eine in weiten Grenzen schwankende Wasserezufuhr durch seine Aus-



liegt Von den endokrinen Drüsen scheint der Schilddrüse und dem Hinterlappen der Hypophyse ein Einfluß auf den Wasserwechsel des Organismus zu zukommen, wobei das Schilddrüseninkret im wesentlichen auf den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und die Hypophyse auf die Elektrolyt- und damit auf die Wasserausfuhr im Ausscheidungsorgan einzuwirken vermag.

Schilddrüse und  
Wasserwechsel

Schon in der Bezeichnung „Myxodem“ liegt die Feststellung eines abnormen Flüssigkeitsreichtums des Gewebes. Nachdem man als Ursache des Myxodems eine Unterfunktion der Schilddrüse erkannt hatte, war der Zusammenhang von Schilddrüse und Wasserwechsel gegeben. Magnus-Levy<sup>246</sup> hat bereits auf die Stergerung der T. . . . . Eppinger<sup>247</sup> zeigte dann in . . . . . Wasserhaushalt von dem normalen . . . . . die nach einer Zufuhr von 300 ccm Wasser in 3 Stunden ca 184 ccm Wasser wieder ausscheiden, zeigten nach einer gleichzeitigen Verfütterung von Schilddrüsensubstanz unter den gleichen Bedingungen eine Ausscheidung von 317 ccm Harn. Wurde diesen Hunden die Schilddrüse exstirpiert und der Versuch wiederholt, so ging die Ausscheidung auf 91 ccm herunter. Eppinger konnte zeigen, daß in gleicher Weise, wie die Wasserausscheidung, sich auch die Kochsalzausscheidung bei entsprechender Salzzulage bei Hunden von der Schilddrüse abhängig erwies. Wenngleich die Versuche beim Menschen nicht so eindeutig ausfielen, so konnten auch hier gleichartige Beobachtungen von Eppinger verzeichnet werden. Bemerkenswert ist ferner, daß Schilddrüsengebe beim Nierenkranken mit Ödem diuretisch wirkt, wie schon Leichtenstern<sup>248</sup>, Friedrich Müller<sup>249</sup> und auch Eppinger<sup>247</sup> zeigen konnten. Diese diuretische Wirkung der Schilddrüsensubstanz bei nephritischen Ödemen ist nicht immer konstant, aber gerade bei Kranken mit tubularen Schädigungen oft ganz verblüffend.

Den Angriffspunkt des Schilddrüseninkretes für die Diurese glaubt Eppinger in den Geweben zu suchen. Seine ursprünglich geäußerte Vorstellung,

wohl nur zum Teil richtig. Die diuretische Wirkung der Schilddrüse scheint nicht mit der Wirkung auf den Gesamtumsatz parallel zu gehen. Es dürfte wohl verständlicher erscheinen, wenn wir die Wirksamkeit des Schilddrüseninkretes

„ . . . . . Blut und Gewebe suchen, . . . . . r den Capillarendothelen . . . . . Steigerung dieser Tätig

keit einwirkt. Der Einfluß der Schilddrüse für die Verhältnisse des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebe erscheint nicht nur für die extremen, krankhaften Zustände des Myxodems einerseits und des Basedow andererseits von Bedeutung, sondern dürfte in weitgehendem Maße auch für die Zustände, die wir noch als normal bezeichnen, von Wichtigkeit sein. Die individuellen Schwankungen, die wir immer wieder beim Einzelindividuum sehen, die Verschiedenheit der Reaktion, die ein leicht pastoser, zur Fettleibigkeit neigender Mensch und die ein hagerer Mensch hinsichtlich des Wasserwechsels zeigt, dürften wohl zum Teil auf derartige hormonale Einflüsse der Schilddrüse zurückzuführen sein. Es bedurfte aber hier zuerst der Klärung des Bildes des Myxodems, um uns die normale Physiologie des Wasserwechsels mit seinen vieldeutigen Erscheinungen unter dem Gesichtspunkte der variierenden endokrinen Stimulation verständlich erscheinen zu lassen.

Hypophyse

Ein Einfluß der Hypophyse auf die Diurese wurde durch klinische Beobachtung beim Diabetes insipidus bereits Mitte des vorigen Jahrhunderts vermutet.

(Senator<sup>250</sup>, E Leudet<sup>251</sup>) Erst die experimentellen Untersuchungen mit Organextrakten der Hypophyse, und zwar des hinteren, mit dem Infundibulum zusammenhängenden Anteiles (Magnus und Schafer<sup>252</sup>, Schafer und Herrington<sup>253</sup>), gaben positive Anhaltspunkte über den vermuteten Zusammenhang. Die zitierten Autoren sahen nach Injektion wäßriger Extrakte (alkoholische Extrakte hatten bei einigen Tieren entgegengesetzte Wirkung) eine Vermehrung der Diurese. Bereits diese Untersucher beobachteten, daß der Diureseperiode eine P - ode verminderter Harnsekretion vorausging. Magnus und Schafer<sup>252</sup> suchung des Hypophysenhinterlappenextraktes direkt (Oehme<sup>254</sup>, Fromherz<sup>255</sup>, Fröhlich<sup>256</sup>).

W H Veil glaubt, daß der Angriffspunkt der Hypophysenhinterlappenextrakte verloren haben

Die Wirkung des Hormons Pituitrin soll das Gewebe die Fähigkeit haben, im Sinne vermehrter Wasserbindung im Zugeführte Hinterlappensubstanz wirkt im Sinne vermehrter Wasserbindung in den Geweben. Auch Molitor und Pick<sup>257</sup> glauben auf Grund einer nachgewiesenen Blutverdünnung nach Hypophysengabe auf einen vermehrten Übergang von Gewebsflüssigkeit ins Blut schließen zu müssen. Erich Meyer und R Meyer-Bisch<sup>257</sup> legten den Befund, daß aus dem Ductus thoracicus unter der Einwirkung von Pituitrin eine konzentriertere Lymphe abfloß, im Sinne einer extrarenalen Wirkung auf die Wasserbindung im Gewebe aus. In Versuchen an Kaltblutern konnte durch Pohle<sup>258</sup> und Brunn<sup>259</sup> eine eindeutige Einwirkung der Hinterlappensubstanz auf die Gewebe nachgewiesen werden. Inwieweit derartige Versuche an Kaltblutern auf Warmbluter übertragen werden dürfen, ist Gegenstand des Gegensatzes zu den Forschern, die den Wirkungsort des Oehme<sup>254</sup> und auch Fromherz<sup>255</sup>, die Wirkung

der Wirkung des Pituitrins nach Oehme<sup>254</sup> vorübergehend war. Je nach der Pituitrinwirkung höchstens vorübergehender Versuch, daß es zur Beurteilung der Pituitrinwirkung wichtig ist, daß gleichzeitig Wasser zugeführt wird. Je nach der Pituitrinwirkung zugleich mit Wasser oder einige Zeit vorher gegeben wird, kann die Wirkung verschieden ausfallen, da er in gleicher Weise, wie Schafer und Herrington<sup>253</sup>, eine diuresehemmende und eine diuretisch wirkende Phase beobachtet hat. Fromherz<sup>255</sup> zeigt, daß sowohl die prozentuale als auch die absolute Kochsalzausscheidung auf Pituitrin ansteigt und gleichlaufend mit einer Verdünnung und einer Abnahme des Kochsalzgehaltes des Blutes einhergeht, ein Vorgang, der nur durch eine renale Wirkung erklärt werden kann. In ähnlichem Sinne sprechen auch Versuche von Bauer und Aschner<sup>260</sup> am Menschen. Trotz dieser Vieldeutigkeit der Befunde über die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes mochten wir die Untersuchungen von Fromherz<sup>255</sup> als die einwandfreiesten und eindeutigsten ansehen und mit diesem Autor im Anschluß an die alten Beobachtungen von Schäfer und Herrington<sup>253</sup>, den Angriffspunkt des Hypophysenhormons in die Niere verlegen. Es dürfte bewiesen sein, daß der Phase der

Diureschemmung eine zweite diuretische Phase folgt Die primäre Phase d  
Hemmung ist wohl eindeutig auf die Wirkung des Hormons zurückzuführen  
die Phase der verstärkten Diuresis konnte eine nicht mit dem Hormon zusammen  
hängende reaktive Erscheinung sein Es ist selbstverständlich daß ein so ein  
schneidender Eingriff in den Wasserhaushalt, wie er durch die Pituitrinwirkung  
auf das Hauptausscheidungsorgan ausgeübt wird, nicht ohne Einfluß auf den  
Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebsflussigkeit bleibt Es dürfte aber  
dieser Vorgang nicht als das Primäre, sondern als die Folge der Wirkung des  
Hinterlappenextraktes auf das Ausscheidungsorgan anzusehen sein

Diabetes  
insipidus

Diese verschiedenartigen Beobachtungen über die hormonale Einwirkung  
des Hypophysenhinterlappens führten zu einer wechselvollen Deutung des  
klinischen Krankheitsbildes des Diabetes insipidus Dieses Krankheitsbild war  
schon im 17. Jahrhundert bekannt Seinen Namen „nichtsckmeckender Diabetes  
hat das Krankheitsbild bekommen, weil der Harn, im Gegensatz zum Diabetes  
zeihen dieser Erkrankung ist der ungeheure Durst, die außerordentliche Wasser  
aufnahme und die große Urmenge Zwanzig und mehr Liter Flüssigkeit werden  
angenommen und ausgeschieden Zunächst glaubte man, daß bei diesen Kranken  
psychische Einflüsse die Durstempfindung auslösen und war geneigt die ganze  
Erkrankung auf eine psychische Störung zurückzuführen Es schien der plötz  
lich einsetzende Beginn der Erkrankung die manchmal von dem Patienten ge  
äußerte Angabe, daß eine bestimmte Speise den Durst auslöse, zu bestärken Durch Selbstexperimente  
erstmals ausgelöst habe diese Annahme zu bestärken Durch Selbstexperimente  
zufuhr durch zwangsmaßig gleichlaufende Salztretention, übermäßige Wasser  
und Polyurie führen kann Zweifellos kann eine Polydipsie mit konsekutiver  
Polyurie, wie des Reichardt<sup>251</sup> und Schwenkenbecher<sup>252</sup> annehmen auf  
eine geistige Störung zurückgeführt werden Es wurde aber zu weit gehen b  
steht eine Psychose anzunehmen

Hypophysen  
veränderungen  
und Diabetes  
insipidus

Wie bereits erwähnt haben E. Leudet<sup>251</sup> und Senator<sup>250</sup> Kranke mit  
Diabetes insipidus beschrieben bei denen es nahe lag eine gleichzeitig bestehende  
Bei Tumoren des Gehirns, bei Traumen und Hydrocephalus hat man ebenfalls  
Diabetes insipidus beobachtet Jedoch ist erst durch die oben besprochenen  
Untersuchungen mit Hypophysenextrakten ein Zusammenhang des Hypo  
physenhinterlappens mit dem Krankheitsbild des Diabetes insipidus wahr  
tellen geworden E. Frank<sup>253</sup> hat dann auf Grund der vorliegenden experimen  
tellen Untersuchungen mit Hinterlappenextrakten erstmals die Erscheinungen bei  
einem Diabetes insipidus Kranken bei welchem eine Kugel die Hypophyse ver  
letzt hatte in Zusammenhang mit einer Störung der hypophysären Funktion  
gebracht Ein Jahr später konnte dann von den Velden<sup>254</sup> zeigen, daß nach  
Pituitringabe die klinische Erscheinung der Polyurie beim Diabetes insipidus stark  
heruntergedrückt wird Nach dem Aufhören der Verfütterung der Hypophysen  
substanz bestehen die klinischen Erscheinungen weiter fort Man möchte geneigt  
sein, das Krankheitsbild des Diabetes insipidus aus einem Fehlen des Hinter  
lappenextraktes zu erklären Es hat sich aber gezeigt, daß bei einer Reihe von  
klinisch beschriebenen Krankheitsfällen das Hinterlappenhormon keine Ein  
wirkung erkennen läßt

Es muß demnach die dem Diabetes insipidus zugrunde liegende Störung  
nicht nur von der Hypophyse, sondern auch von anderen Orten des Zentral

nervensystems aus ausgelöst werden können. So konnten Jungmann und E Meyer<sup>265</sup> zeigen daß bei künstlichen Stichverletzungen am Boden des IV Ventrikels Polyurien auftreten die mit einer Zunahme der prozentualen Kochsalzausscheidung einhergehen aber zeitlich unabhängig voneinander verlaufen. Lewy<sup>266</sup> lokalisiert die Stelle dieses Salzstiches in die Gegend der *Formatio reticularis*. Die *Formatio reticularis* steht mit dem *Nucleus periventricularis* und der *Regio subthalamica* in direkter Verbindung. Verletzungen die in der subthalamischen Region gesetzt werden erzeugen Polyurie ohne Vermehrung der Chlorausscheidung ein ähnliches Bild wie der echte Diabetes insipidus. Es ist wahrscheinlich daß von einem Zentralorgan für die Wasser- und Salzregulation zentrifugale Bahnen verlaufen die vom Zwischenhirn ab

Diabetes insipidus bei Verletzungen anderer Hirnteile

durch Erkrankung oder Beschädigung der werden kann. Es heße sich ferner aus die physienhinterlappenhormon nur dann wir Zwischenhirn intakt ist. Bei den Krank

des autonomen Nervensystems nachgewiesen sind sich durch Verletzungen im dem Diabetes insipidus ähnliches Krankheitsbild erzeugen läßt. Ebenso sicher ist es daß auch primäre Störungen die in einer Läsion des Hypophysenhinterlappens irgendwelcher Art ihren Grund haben das klinische Bild des Diabetes insipidus auszulösen vermögen. Mit dieser Auslegung ist eine einheitliche Ätiologie im Sinne einer funktionellen Wirkung des Inkretorgans auf die Erfolgsorgane gegeben.

Die Analyse der Wasser- und Salzwechselstörung des Diabetes insipidus Ätiologie geht auf die Beobachtung von Strauß<sup>268</sup> im Jahre 1870 zurück der bereits gefunden hat daß das Blut bei zuckerloser Harnruhr eingedickt ist. Erst die Einführung der chemischen Mikromethoden ermöglichten die genaue Analyse der Stoffwechselvorgänge. Die grundlegende Beobachtung stammt von Tallqvist<sup>269</sup>, der zeigen konnte daß beim Diabetes insipidus Kranken die Harnmenge von der ausgeschiedenen Kochsalz- und Harnstoffmenge abhängt und daß durch kochsalzarme Kost die Harnmenge zurückgeht. Dieser Autor

sich auch um gestörte Bedingungen bei der Rückresorption handle ist irrig. Frisch Meyer<sup>270</sup> hat dann als erster nachgewiesen daß beim echten Diabetes insipidus gegenüber dem psychisch bedingten Polydipsiekranken eine Störung der normalen Konzentrationsbreite im Urin vorliegt (1905).

Auf Grund der damaligen Beobachtungen nahm E Meyer an, daß beim Diabetes insipidus eine Störung der Konzentrationsfähigkeit der Niere vorliege deren Ursache nicht in einer anatomischen Veränderung sondern in extrarenalen Faktoren (Zentralnervensystem) zu suchen sei. Einen weiteren Fortschritt brachten die Untersuchungen von Lichtwitz<sup>271</sup>, der zeigte, daß bei sehr vielen Fällen eine Konzentrationsstörung lediglich für das  $Cl^-$ -Ion vorliegt. Er wies mit Nachdruck darauf hin, daß das Wesentliche für die Konzentrationsstörung in der Diskrepanz der Chloridkonzentration des Blutes mit der Chloridkonzentration des Urins zu suchen ist. Konzentration im Urin stark erniedrigt, ca. 0,1 bis 0,2%, Lichtwitz<sup>271</sup> sieht in der Störung der Partiaalfunktion der Kochsalzausscheidung bei sonst normalem Verhalten Andererseits konnte bereits Lichtwitz ein Symptom des echten Diabetes insipidus beobachten, bei dem die Chloridkonzentration des Harns leidlich intakt war, und den er als besondere Polyurie von dem eigentlichen Diabetes trennte. Die Deutung von Lichtwitz schien zunächst das Wesen der Störung erfaßt zu haben, bis W. H. Veil<sup>272</sup> auf Grund zahlreicher Beobachtungen zwei Typen des Diabetes insipidus auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens in der Kochsalzkonzentration des Blutes und des Urins zu unterscheiden suchte. Die erste Gruppe sei charakterisiert durch Hyperchlorämie (Hyperosmose) im Blute, durch eine beträchtliche Labilität der Wasserbilanz und durch eine äußerste Erschöpfung des Gesamtwasserbestandes im Durstversuch. Die zweite Gruppe zeige hinsichtlich des Blutes ein gegenläufiges Verhalten in dem nach Veil Hypochlorämie (wohl meistens noch normale Werte an der unteren Grenze) eine stabile, quasi fixierte Wasserbilanz, im Durstversuch Erhaltung des allgemeinen Wasserbestandes ja sogar Einsparung der extrarenalen Wasserausscheidung und Wasserretention zeige Veil unter solchen Umständen Diabetes mellitus. Zweifelloso geht Veil mit einer analytischen Deutung seiner Befunde viel zu weit. Aber das von ihm beigebrachte Material ist doch so wichtig und überzeugend, daß zunächst die Auffassung, als ob beim Diabetes insipidus lediglich eine Konzentrationsstörung für das Kochsalz vorliegt erweitert werden muß. Von besonderer Wichtigkeit erscheint es auch, daß Veil gefunden hat, daß die Wirkung des Pituitärs bei den hyperchlorämischen Fällen sowohl hinsichtlich der Polyurie als auch der Kochsalzkonzentration sich als wirksam erwies, während bei den hypochlorämischen, wohl richtiger normochlorämischen Fällen das Pituitrin keine Wirkung entfaltet. Auf Grund dieser Beobachtungen kommt Veil zu der Ansicht, daß bei allen echten Diabetes insipidus Fällen der Grund in einer allgemeinen Störung des Wasserhaushaltes zu suchen ist, daß es sich speziell um Störungen des Wasserwechsels zwischen Gewebe und Blut handelt. Die Konzentrationsstörung der Niere sei zwar eine immer vorhandene, aber eine sekundäre Erscheinung. Erich Meyer und R. Meyer<sup>273</sup> brachten durch weitere Beobachtungen ergänzendes Material bei. Von vier zur Beobachtung gekommenen Kranken gehörten zwei zum hyperchlorämischen und zwei zum hypochlorämischen Typ. Beiden hyperchlorämischen blieb auch bei extremer Wasserbeschränkung die Polyurie bestehen, es kam im Durstversuch zur maximalen Bluteindickung und zu einem Gewichtsverlust von mehreren Kilogrammen. Trotz der Serumindickung im Durstversuch kam es bei diesen Kranken nicht zu einer wesentlichen Erhöhung der Kochsalzkonzentration im Blute. E. Meyer deutet diese Befunde in dem Sinne, daß die aus dem

verschiedene  
Formen

## Der Wasserhaushalt

Gewebe ins Blut einstromende Flüssigkeit kochsalzärmer gewesen sein müsse als das Blut. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde, die an den gleichen Kranken nach Aderlaß festgestellt werden konnten. Es fehlte bei beiden Patienten es normale, nach Aderlassen auftretende, reaktive Hydrämie und die Zunahme des Chloridgehaltes. Erich Meyer schließt aus diesem Befunde, daß neben der Nierenstörung auch eine Regulationsstörung bezüglich des Chloraustausches zwischen Gewebe und Blut vorliege und schließt „Der Diabetes insipidus erweist sich dadurch als eine tiefgreifende Störung der Osmoregulation, deren letzte Ursache extrarenal gesucht werden muß (Zentralnervensystem, Hypophyse)“ Erich Meyer geht aber nicht so weit wie Veil. Er erkennt an, daß es Diabetes-insipidus Kranke gibt bei denen nur eine renale Störung nachweisbar ist, eine Gewebestörung sich aber nicht finden läßt. Er unterscheidet zwei Formen, von denen die eine die rein renale als die leichtere anzusehen ist, während die mit Gewebe und Harnkonzentrationsstörungen einhergehende als die schwerere Erkrankung des Gewebes an Wasser vor. Diese beiden Formen Erich Meyers schlopfen der Veilschen hypochlorämisch hyperchlorurischen (leichtere renale) Form E Meyers) und der hyperchlorämisch hypochlorurischen Form (schwerere Form mit Konzentrations- und Gewebstörungen). Als Beweis dieser Deutung führt E Meyer an, daß das Hypophysin nur bei der schwereren Form wirkt. Der Angriffspunkt des Hypophysins ist nach Erich Meyer in erster Linie im Gewebe zu suchen. In dieser Deutung des Hypophysinversuchs befindet sich E Meyer im Widerspruch mit Fromherz. Jedenfalls kann man eine derartige Deutung der beiden unterschiedlichen Zustandsbilder versuchs nicht für die Erklärung der beiden unterschiedlichen Zustandsbilder des Diabetes insipidus heranziehen. Für die Ansicht, daß die normo oder hypochlorämischen Fälle die prognostisch günstiger zu beurteilenden Diabetes insipidus Kranken sind, spricht die Beobachtung von Erich Meyer, daß bei abheilenden und intermittierenden Fällen, z. B. nach Schädeltraumen, lediglich Konzentrationsstörungen beobachtet aber Gewebstörungen bei diesen wurden. Dabei ist zu bemerken, daß der Ausdruck „hyperchlorurisch“ bei diesen Fällen nur relativ zu bewerten ist, da diese Kranken sehr reich sind auch die Konzentration im Urin zeigten, aber nicht so extrem auf niedere Werte fixiert waren, wie bei den schweren hypochlorurischen Fällen. Sehr lehrreich sind auch die von Lichtwitz<sup>174</sup> beschriebenen Kranken, bei denen Polyurie und Durst aufhörten, jedoch die Chloridkonzentrationsstörung im Urin noch nachweisbar blieb. Auch E Meyer und Meyer-Bisch<sup>175</sup> haben derartige Beobachtungen gemacht, bei denen die Konzentrationsstörung persistierte und Polyurie und Durst verschwand. In gleichem Sinne sprechen die Beobachtungen von Klein und Holzer<sup>176</sup>, die die beiden Veilschen Formen nur als verschiedene Zustandsbilder des Diabetes insipidus ansehen, die zeitlich miteinander abwechseln können. Erich Meyer<sup>177</sup> schließt seine Darlegungen mit dem Satz „Es gehört eben zu dem Auftreten der Krankheit eine Minderleistung der Nieren.“ Man kann dieser Meinung nur beipflichten. Die Ansicht Veils, daß die Minderleistung der Nieren nur etwas Sekundäres sei, ist nach den Beobachtungen bei abheilenden Diabetes insipidus-Fällen, bei denen die Konzentrationsstörung persistierte, Durst und Polyurie verschwanden, sicherlich widerlegt. Zweifellos führt das schwere Zustandsbild des Diabetes insipidus, bei dem Hyperchlorämie und Hypochlorurie besteht, zu einer sehr starken Schädigung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. Es hieße den Tatsachen Zwang antun, wollte man die Gewebstörungen für die Pathogenese der Krankheit in den Vordergrund und die renale Störung in den Hintergrund schieben.

Der einzige Einwand, der gegen die überragende Bedeutung der Konzentrationsspeicherung sprechen wurde, ist die von A. Weil<sup>277</sup> und von Leschke<sup>278</sup> gemachte Beobachtung, daß bei Diabetes insipidus Kranken im Fieber die Kochsalzkonzentration im Urin normal sein kann. Es findet sich aber in beiden Arbeiten keine zahlenmäßige Angabe über die Höhe der Kochsalzkonzentration im Fieber. Solange eine derartige Angabe nicht zahlenmäßig gestützt ist, kann sie nicht als Einwand gelten.

Für die klinische Untersuchung und Charakterisierung eines Diabetes insipidus Kranken ist folgender Untersuchungsplan notwendig: 1. Durstversuch (Abgrenzung von psychischen Polydipsien), 2. Untersuchung des prozentualen Kochsalzgehaltes des Blutes und des Urins, evtl. unter Kochsalzbelastung, sowie 3. Versuch mit Hypophysenhinterlappenssubstanz (Feststellung des Zustandes bldes des Diabetes insipidus).

Therapie des Diabetes insipidus

Die Therapie kann bei einer exogenen Ursache der Störung (Infektionskrankheiten), besonders wenn Lues im Spiele ist, die exogene Komponente zu bekämpfen suchen. In den meisten Fällen, bei Tumoren und bei degenerativen Prozessen der Hypophyse und des Zwischenhirns, kann die Behandlung nur eine symptomatische evtl. eine Ersatztherapie sein. Die Ersatztherapie wirkt die Kochsalzarme Ernährung auf die Polyurie. Die tagliche Injektion von  $\frac{1}{2}$  ccm Pituitrin die Polyurie und Polydipsie herunterdrücken. Die tägliche Injektion größerer Mengen von Pituitrin verursacht bei dauernder Applikation, wegen der peristaltikregierenden Wirkung, Leibesmerzen und auch Kollaps. Es wird in jedem Einzelfall nötig sein, die Mengen Pituitrin festzustellen, die ohne Begleitsymptome vertragen werden.

Merkwürdigerweise sind Diuretika der Methylpurinreihe und auch manchmal Novasurol von günstiger Wirkung. Sowohl Methylpurine als auch Novasurol erhöhen die Kochsalzkonzentration im Urin. Eine dauernde Gabe dieser Mittel ist nicht anzuraten.

Wirkung von Adrenalin auf den Wasser und Mineralhaushalt

O. Heß<sup>277</sup> und W. Erb<sup>280</sup> fanden, daß Adrenalin bei intravenöser Gabe das Blut eindickt und die Diuresis kurze Zeit absinken läßt. Wir wollen auf die Deutung dieses Befundes, der verschiedenen Autoren, die das gleiche Ergebnis mit Adrenalin hatten, nicht näher eingehen, sondern lediglich die in letzter Zeit übereinstimmend von verschiedenen Autoren angegebene Erklärung anführen. Die Harnsekretion wird durch Adrenalin zuerst gehemmt und dann gesteigert. Die Kochsalzausscheidung wird absolut kurze Zeit verringert und dann wieder normal zu werden. Besonders deutlich wird die hemmende Wirkung des Adrenalins, wenn man gleichzeitig reichlich Flüssigkeit zuführt. Es ist nicht anzunehmen, daß der normale Wasser und Salzwechsel durch Adrenalin konzentrationen, wie sie im Blute vorkommen, irgendwie beeinflusst wird. Wir kennen auch keine pathologischen Zustände des Wasser und Salzwechsels, die auf eine mangelnde oder gesteigerte Adrenalinnwirkung zurückzuführen waren.

Ovarien

Die im Klimakterium beobachteten Fettansammlungen, die gleichzeitig mit Wasserretention einhergehen, ließen die Beziehungen der Ovarien zum Wasser und Mineralhaushalt untersuchen. Eine eindeutige Wirkung von Ovarialpräparaten konnte Veit<sup>281</sup> nicht nachweisen. Die Wasserretention, die bei manchen Frauen im normalen oder Präklimakterium einsetzen, und auf die endokrinen Organe zu beziehen, die mit der Ovarialfunktion in Korrelation stehen. Die Schilddrüse und Hypophyse, die zweifellos auf den Wasserhaushalt eine Einwirkung haben, werden wohl indirekt durch einen Ausfall oder durch eine übermäßiges Funktionieren der Ovarien in Mitleidenschaft gezogen, so daß

eine Störung des Wasserhaushaltes als nicht durch ein ovarielles Hormon verursacht angenommen werden muß

Mit der Einführung des Insulins in die Diabetestherapie hat man bemerkt, Wasserretention  
nach Insulin

retention durch Insulineinspritzungen noch mehr in den Vordergrund getreten. Gewichtszunahmen bei einer Insulinmastkur von 1 kg täglich können natürlich nur zum kleinen Teil durch Ansatz von Körpersubstanz erklärt werden. Der größte Teil der Gewichtszunahme ist auf Wasserretention zurückzuführen. Nach dem Aufhören der Insulintherapie geht nur ein geringer Teil des zurückgehaltenen Wassers wieder verlustig. Es scheint, daß die Substanz, die bei der Insulinmästung bindet

ja, daß

(9 S 618)

Nachdem die Beobachtungen von Pick<sup>282</sup> und Lamson<sup>283</sup>, allerdings nur auf Grund von Tierexp. Bedeutung für den Wasserhaushalt beizumessen wäre

Insulinwirkung, welche im wesentlichen eine Einwirkung auf die Synthese des Leberglykogens ausübt, auch noch andere Faktoren der Leberfunktion beeinflussen könnte. Vorläufig scheint aber die Rolle, welche die Leber im Wasserhaushalt spielt, auf Grund der hauptsächlich an Kaltblutern gewonnenen Erkenntnisse der oben zitierten Autoren noch schwer zu entwirren. Vielleicht sind die beobachteten Wasserschwankungen in der Leber auch nichts anderes als eine, mit dem Glykogenbestand gleichlaufende Wasserretention oder Wasserabgabe. Die beim Menschen auf Grund der Tierexperimente ausgeführten Untersuchungen über den Wasserwechsel Leberkranker (Mautner<sup>284</sup>, Cori<sup>285</sup>, Adler<sup>286</sup>) lassen wohl eine verlangsamte Wasserausscheidung bei Ikterus erkennen. Es wurde aber sicherlich zu weit führen, aus diesem an und für sich interessanten Tatsachenmaterial weitgehende Schlüsse über den Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt zu ziehen.

Alle Vorgänge im Organismus stehen unter der Kontrolle des Nervensystems, das seine Impulse von exogenen und speziell von endogenen Reizen empfängt. Die endogenen Impulse resultieren aus dem physikalisch-chemischen Milieuzustand, der in ständigem Wechsel ist, aus besonderen endogenen Stoffwechsel-

Nervöse  
Einflüsse

zu einer Zuckerausscheidung und zu einer starken Polyurie geführt. Dies ist die erste Beobachtung über ein Experiment, das vom Zentralorgan den Wasserwechsel beeinflusst. Der Befund Claude Bernards wurde von den verschiedensten Forschern (Eckard<sup>288</sup>, Kahler<sup>289</sup>) und in neuester Zeit von Jungmann und Erich Meyer<sup>290</sup> bestätigt. Erich Meyer und Jungmann



Es sei hervorgehoben, daß die Bahnen, welche nach einem Sturz

Infundibulum eine Vermehrung der Wasserausscheidung bei gleichzeitiger Verminderung der gelösten Stoffe beobachteten. Die Annahme, daß noch ein höher oben gelegenes Zentrum (Gyrus sigmoideus Bechterew<sup>282</sup>, Ucko<sup>283</sup>) mit dem Wasserwechsel in Beziehung steht, scheint nicht absolut sicher, doch aus den Beobachtungen, daß psychische Insulte Polyurie auslösen können, durchaus wahrscheinlich. Die Bahnen, auf welchen die Impulse für den Wasserwechsel von den Ganglienzellkomplexen des Zwischenhirns und der Medulla oblongata nach abwärts verlaufen, schließen sich den Vagus- und Sympathicusfasern an. Die Beobachtungen, welche über den Einfluß der peripheren vegetativen Nerven auf die Wasserausscheidung gemacht wurden, sind in ihrer Deutung nicht einheitlich. Claude Bernard<sup>287</sup> und nach ihm verschiedene Untersucher fanden, daß der Splanchnicus ein Ansteigen der Wasserausscheidung bewirkt, während Ucko<sup>284</sup> und seiner Schule, andererseits von Rhodius<sup>285</sup> und anderen, gezeigt wurde, daß im Splanchnicus sekretionshemmende Fasern verlaufen. Über die Rolle des Vagusanteils gehen die Meinungen auseinander, jedoch haben die jüngsten Untersuchungen von Ellinger und Hirt<sup>286</sup> es wahrscheinlich gemacht, daß die Splanchnici minores durch Vaso-  
konstriktion die Wasserausscheidung hemmen, und daß auf den Bahnen des Vagus diuresefördernde

bei der Diurese durch  
satz zu diesen Befund  
von Jungmann und

des Splanchnicus unwirksam ist. Die Entwicklung unserer Vorstellungen über den Wasserhaushalt hat es mit sich gebracht, daß man zunächst nur die nervöse Beeinflussung des Wasserhaushaltes im Hinblick auf die Nierenfunktion untersuchte. Erst als es modern wurde, den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebe (die „Vorniere“, wie Volhard es nennt) zu studieren, suchte man auch die nervöse Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Gewebsflüssigkeit und Blut nervösen Impulsen unterzuordnen. Die auf S. 609 entwickelten Anschauungen über die Vorgänge des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebe zeigen, daß derjenige Anteil, welcher nicht durch hydrodynamische und physio-

ke-

stet-

isch-

er-

we-

sen-

den-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

nen-

Wenn man  
nur die Ein-  
wirkung auf die  
Nieren (Salzstich-  
tode) in der Wasser-  
regulation lassen (Leschke<sup>291</sup>),  
den Zusammenhang dieser Verhält-

nisse hat vor allen Dingen die Betrachtung der Pathogenese des Diabetes insipidus

hingewiesen. Der Komplex dieser Störung beim Diabetes insipidus (s. S. 623) kann, weder allein durch eine Sekretionsstörung der Niere, noch allein durch eine Störung der Osmoregulation im Hypophysenhinterlappen, sondern nur gleichzeitig treffen.

Das klinische Symptom Polyurie kann durch übermäßiges Trinken, durch Polyurie Verschiebung der Molenzkonzentration im Blute und in der Gewebsflüssigkeit und durch nervöse Einflüsse ausgelöst werden. Die Annahme, daß einer Polyurie immer eine Hydrämie vorausgehen müsse ist durchaus unzutreffend, da wir

1  
2  
3

bestandteilen des Körpers (Demineralisation) kommen.

Spezialfälle der psychisch bedingten Polyurien sind die Migräne und die Spezialfälle von Polyurien.

F  
C  
7

gesteigertem Blutdruck zu erklären. Auch die zeitweise beobachteten Polyurien nach Infektionskrankheiten dürften in der, nach schweren Infektionen fort bestehenden, Vasolabilität begründet sein. Zu der Gruppe der nervös bedingten Polyurien gehört auch die Polyurie bei Erkrankungen des Pylons. Hier beruht aber der nervöse Reflex nicht in einer Gefäßreaktion der Nieren und einer konsekutiv starken Durchblutung. Bei den pyelonogenen Polyurien dürfte ein Reflex, der zentrifugal zu den Zentren in der Medulla und im Zwischenhirn geleitet wird, auf dem Umwege über die sekretorische Beeinflussung des Nierengewebes die Polyurie auslösen (Ähnlichkeit mit dem Diabetes insipidus in dem Unvermögen zu konzentrieren). In die Gruppe der hamatogen bedingten Polyurien gehört vor allem die Polyurie bei Schrumpfnierenkranken. Volhard<sup>1899</sup>

Zwangspolyurien

namens um 1910 einher, ein Zeichen dafür, daß die sekretorische Leistung der Niere auf einen kleinen Rest reduziert ist. Die Nierenprodukte werden nicht gelöst werden kann. Wasser zugeführt werden.

Einen ähnlichen Vorgang, wie den der Zwangspolyurie, hat man im Tierexperimente durch sukzessive, heilformige Excisionen an beiden Nieren zu erzeugen versucht und ebenfalls beobachtet, daß bei der Reduktion des Nierengewebes eine Polyurie einsetzt. Zweifellos aber vollzieht sich der Ausgleich zwischen Anhäufung von Schlacken und Ausscheidung durch eine erkrankte und in ihrem

secernierenden Parenchym reduzierte Niere nicht ausschließlich zwischen Blut und Niere. Auch hier wird, wie überall beim Salz- und Wasserwechsel, gleichlaufend die Ausgleichsmöglichkeit zwischen Blut und Gewebe herangezogen. W. H. Veil<sup>300</sup> hat besonders auf diese Verhältnisse hingewiesen und gezeigt, daß bei Belastungen mit Kochsalz, anstatt einer Verdünnung, eine Eindickung des Blutes mit Anreicherung des Kochsalzes in den Geweben vorhanden ist. Schrumpfnierenkranke mit kompensatorischer Polyurie zeigen nicht etwa wie man annehmen möchte, beim Wasserversuch nach Volhard eine genügende Diurese, das Wasser wird vielmehr verspatet herausgebracht. Das spezifische Gewicht des Urins sinkt nur mangelhaft. Das Ergebnis eines solchen Wasserversuches bei *Isosthenurie mit Zwangspolyurie* zeigt eindeutig, daß das Wasser nicht auf dem geraden Wege vom Aufnahmeorgan zur Niere gebracht wird, sondern den Umweg über das Gewebe nimmt und zunächst von den retinierten Produkten zurückgehalten wird, um erst allmählich wieder in den gebahnten Kreislauf zu gelangen.

Diabetische  
Polyurie

.. .. wasser Da  
ist, mußte

die Polyurie nicht immer so groß sein, wie sie tatsächlich ist. Bemerkenswert ist (S. Weber und O. Groß<sup>301</sup>), daß die Polyurie des Diabetikers, ähnlich wie beim Diabetes insipidus, nicht durch eine Hydrämisierung des Blutes bedingt ist. Der zur Ausscheidung gelangende Zucker nimmt zwangsläufig sein Lösungsmittel mit, so daß es bei ungenügender Wasserzufuhr bei einem Diabetiker sogar zur Eindickung des Blutes und zur Entwässerung des Gewebes kommt, wodurch regulatorisch das Durstgefühl ausgelöst wird. Starke Polyurie besteht nur bei Kranken mit hohem Blutzuckerwert. Diabetiker mit niederen Blutzuckerwerten lassen sehr oft die Polyurie vermissen. Inwieweit für die diabetische Polyurie außer der hamatogen bedingten Ursache der Zuckeranhaftung noch zentralnervöse Momente mitsprechen, ist durch die Erscheinungen beim Claude Bernardschen Zuckerstich und beim Salztich Jung<sup>302</sup> beider Zentren in den .. .. lich Eine einschlägige .. .. einen Diabetiker beschrieben, bei dem gleichzeitig eine Diabetes insipidus ähnliche Störung bestand. Diese Fälle durften aber außerordentlich selten und für den Mechanismus der diabetischen Glucosurie nicht heranzuziehen sein.

Oligurie

Jede Oligurie ist selbstverständlich durch eine Wasserretention im Körper verursacht. Es soll hier nicht von der symptomatischen Oligurie bei der Ödem-entstehung die Rede sein, sondern es soll nur auf die Momente hingewiesen werden, die .. .. führung .. .. fuhren konnte.

Gruppe von

mit urticariellen Begleitsymptomen einhergehen. Inwieweit gerade bei diesen Störungen auch endokrine Momente eine Rolle spielen, läßt sich nicht mit Sicherheit erfassen, sondern nur aus dem klinischen Bild vermuten. W. H. Veil<sup>303</sup> beschreibt derartige Beobachtungen von zeitweiser Oligurie bei endokrinen Störungen. In gleicher Weise, wie eine Polyurie von der Psyche und vom Zentralnervensystem aus ausgelöst werden kann (Migräne, Epilepsie) wird es zweifellos auch Zustände geben, in denen die zentral ausgelöste Gefäßreaktion, bei anhaltenden Kramp fzuständen, zur Oligurie führt. Daß bei den

Zuständen von Ölgurie nicht nur die Niere, sondern auch das Gewebe in besonderem Maße mitbeteiligt ist, bedarf keines besonderen Hinweises, da hier die Zustandsänderungen des Gewebes meistens für das Auge sichtbar werden.

Wasserretention muß nicht immer zu Ödemen führen. Der Ausdruck „Ödem“<sup>100</sup> ist denjenigen Zuständen vorbehalten, bei welchen Flüssigkeitsansammlungen in den Gewebsspalten statthaben, so daß frei bewegliches Wasser in den Gewebslücken vorhanden ist, das dem druckenden Finger von außen ausweicht und so eine dem Auge sichtbare Druckwirkung in Gestalt einer Delle hinterläßt. Zweifellos gibt es auch Wasseransammlung im Gewebe, die nicht nur in den Zelllücken vor sich geht, sondern auch mehr oder minder das Zellsubstrat und das Bindegewebe betrifft. Vasomotorische und zum Teil auch entzündliche Ödeme

sondern vielmehr eine Verquellung des Zellsubstrates und besonders des Bindegewebes zugrunde liegt (Schade<sup>104</sup>, Ellinger<sup>109</sup>, Hulse<sup>105</sup>). Die Theorien der Ödementstehung hängen aufs engste zusammen mit den normalen Wasserwechselverhältnissen gewürdigt, wie sie die altertümlich des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit und für das gezeitigt haben. Die Fülle der Einzelbeobachtungen, die zweifellos in vielen

des normalen Wasserhaushaltes zu zeigen versucht, daß sich der Flüssigkeits

zu den hydrodynamischen Faktoren (Blutdruck, Kapillarkapazität, Osmose (Pfeffer, Hamburger, Hovett), rein der Donnanregel, abnormalen Osmose (J. Loeb) und dem Quellungsdruck der hydrophilen Kolloide (Ellinger, Schade), und 3. von vitalen, sekretorischen Vorgängen, die durch die Capillarendothelien vollzogen werden (Heidenhain). Alle drei Vorgänge können auf den stofflichen Zustand

siebartig eintauchenden Lymphgefäße zu berücksichtigen. Durch das Übergeordnete zwischen, daß

## Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

Blut und Gewebe nach sich ziehen und daß auch die Umkehrung dieses Vorganges statthaben kann. Es ist nicht möglich das Zustandsbild des normalen Wasserwechsels lediglich von dem Gesichtspunkte einer dieser regulierenden Faktoren aus zu betrachten.

Ödem  
entstehung

Tritt eine Störung in diesem komplizierten Getriebe des Wasserwechsels an irgendeiner Stelle sei es in der physikalisch chemischen Regulation sei es im sekretorischen Ausscheidungsvorgang in Erscheinung so muß das ganze auf einander abgestimmte Zusammenspiel notleiden. Der sichtbare Ausdruck des Krankheitsgeschehens wird sich in einer Flüssigkeitsretention (Salz allein ohne Flüssigkeit wird kaum retiniert) bemerkbar machen. Diese Flüssigkeitsretention wird zunächst im Blute aber auch primär im Gewebe vor sich gehen. Es wird sich in beiden Fällen allmählich ein stationärer Zustand ausbilden indem sich waßrige salzhaltige Flüssigkeit in den Geweben anstaut und nach außen hin als Ödem in Erscheinung tritt. Zweifellos wird es zu Beginn eines solchen Zustandes durch unsere verfeinerte Mikromethodik gelingen nachzuweisen ob der Ödemzustand primär durch das Ausscheidungsorgan (renal) bedingt ist (Hydrämie oder sogar Eindickung des Blutes) oder ob dieser Zustand primär durch den Flüssigkeitswechsel (extrarenal) hervorgerufen ist (normale Beschaffenheit der Stunden der Ödementstehung zu verzeichnen ist verschwindet sehr bald und macht einem stationären Zustand der beiden Arten der Ödementstehung folgt und durch einen Wasserreichtum der Blutflüssigkeit charakterisiert ist Platz oder um eine Verminderung des Plasmas an gelösten oder kolloidalen Stoffen (Eiweiß) handelt. Aus diesen Ausführungen geht hervor daß alle diejenigen Anschauungen die die Ödementstehung einheitlich erklären wollen sei es durch eine an und für sich unbewiesene Sauerung des Blutes (M. H. Fischer<sup>309</sup>) oder durch eine Verringerung des Quellungsdruckes der Serumweißkörper und der Gewebseweißkörper (Ellinger<sup>310</sup>) von zu einseitigen Gesichtspunkten aus die Ödementstehung betrachten und höchstens einen Teilvorgang des ganzen Komplexes erfassen.

Chemische Be-  
stehenheit der  
Ödemflüssigkeit

Die Zusammensetzung der Ödeme ist seit der ersten Arbeit von C. Schmidt<sup>307</sup> wiederholt untersucht worden. Plasma. Den niedrigsten Eiweißgehalt ist erheblich niedriger als im höchsten Werte finden sich bei der akuten diffusen Glomerulonephritis. Zwischen beiden Extremen stehen hinsichtlich des Eiweißgehaltes die kardialen und kachektischen Ödeme (Beckmann<sup>308</sup>). Der Kochsalzwert ist höher als im Serum (v. Monakow<sup>309</sup> Thannhauser<sup>310</sup>). Besonders bei den frischen entzündlichen Nierenerkrankungen finden sich hohe Kochsalzwerte. Bei Stauungsodem kann der Kochsalzgehalt niedriger sein (Falta und Quittner<sup>311</sup>). Auch der Harnsäuregehalt wie auch der Zuckergehalt übertrifft im Ödem meist die Konzentration dieser Stoffe im Blute (Beckmann<sup>308</sup>). Gollwitzer<sup>312</sup> zeigte daß im Ödem zwar mehr  $\text{Cl}^-$  und  $\text{Ca}^{++}$  Ionen (s. Donnansches Membrangleichgewicht S. 611) die Gefrierpunktniedrigung ist im Ödem und Serum fast die gleiche während die  $\text{H}^+$  Konzentration im Blute in der Regel höher gefunden wird als im Ödem.

Hydrops bei  
Nierenerkrank-  
heiten  
Nephritische  
Ödeme

Für den Hydrops bei Nierenerkrankungen nehmen die meisten Autoren jetzt meist eine gleichsinnige Funktionsstörung der peripheren Capillaren und des Ausscheidungsorganes an. Bei den meisten Nierenerkrankungen mit Ödemen sei es daß es sich um entzündliche oder degenerative Nierenerkrankungen handelt findet sich eine Retention von Kochsalz. Diese Erscheinung haben Widäl

und H. Strauß dahin gedeutet, daß die Ursache des Ödems bei Nierenkrankheiten in einer Kochsalzretention zu suchen ist. Die Beobachtungen von Widäl und H. Strauß wurden von vielen Untersuchern bestätigt. So zeigten Friedrich Müller<sup>312</sup> und seine Schüler sowie Kovesi und Roth-Schulz<sup>313</sup> und noch viele andere, daß odematöse Nierenkranke die Fähigkeit Kochsalz im Harn zu konzentrieren, nicht mehr in dem Maße besitzen, wie der Normale. Hefter und Siebeck<sup>314</sup>, v. Monakow<sup>309</sup>, Heinecke und Meyerstein<sup>315</sup> sowie Schlager und Takayasu<sup>316</sup> konnten zeigen, daß die Fähigkeit, das Kochsalz zu konzentrieren, im Tierexperiment durch Schädigung der Tubuli erzeugt wird. Veil und Nonnenbruch<sup>317</sup> betonten hauptsächlich die extrarenalen Faktoren auch für die Entstehung der Ödeme bei Nierenkrankheiten. Diese Autoren glauben nicht, daß ein erhöhter Blutkochsalzwert und eine Hydrämisierung des Blutes bei gleichzeitiger Einschränkung des Konzentrationsvermögens der Niere für das Kochsalz, als Leistungsunfähigkeit für das Ausscheidungsorgan zu deuten ist. Diese Autoren mochten vielmehr in der Hydrämie

gleichlaufend mit einer auch die Capillaren betreffenden Schädigung bei der diffusen Glomerulonephritis mit in Erscheinung. Siebeck betont, daß bei den chronischen Nierenkranken mit Niereninsuffizienz nicht nur eine Sperre der Harnsekretion, sondern auch eine Sperre des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe eintritt. Bei den Ödemen der außerordentlich seltenen primären

Ödeme bei  
Nephrosen.

Durch die Verlangsamung des Blutstromes und die damit verbundene Stase in den Capillaren werden die Endothelien und die Gefäßwände der Capillaren ungenügend durchlüftet. Der Austausch zwischen Blut und Gewebe ist ver-

# Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

eines Stauungsstranssudats. Bereits H. Strauß hat auf diesen prinzipiellen Unterschied des nephritischen und kardialen Ödems hingewiesen. Zu diesen Beobachtungen kommt noch die von E. Reibszin und W. H. Veil gemachte Feststellung, daß in den ersten Tagen der Entstehung des kardialen Hydrops im Gegensatz zum nephritischen Ödem der Eiweißgehalt des Blutes nicht abnimmt. Obwohl das kardiale Ödem im wesentlichen durch einen veränderten Zustand des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe im extrarenalen Zustand ist, so dürfte hier wenn auch in geringem Grade die Minderfunktion bedingt sein, so dürfte hier wenn auch in geringem Grade die Minderfunktion bedingt sein, so dürfte hier wenn auch in geringem Grade die Minderfunktion bedingt sein.

ungeredem  
Ödem  
krankheit.

Eine besondere Stellung in der Pathogenese der Ödeme nimmt das Hungerödem ein. Bei dieser Form der Ödementstehung spielt die Niere keine Rolle, die Nierenfunktion ist vollständig normal. Für die Entstehung des Ödems ist reichlich Kochsalz notwendig. Da bei der geschmacklosen Kriegskost durch überreichen Salzgehalt versucht wurde, den Geschmack zu korrigieren, war immer Salz im Übermaß vorhanden. Schittenhelm und Schlecht konnten zeigen, daß auch in odemfreien Perioden durch Kochsalz jederzeit extrarenal entstehenden Ödems. Wir sehen aber auch hier, daß der Typus der Entstehung immer genügend Kochsalz vorhanden sein muß. Dabei ist die Konzentration des Blutkochsalzes beim Hungerödem meistens normal. Die Ödeme verschwinden, wenn Wasser und Salzzufuhr ausreichen. Es müssen hier krankhafte Bedingungen für den Flüssigkeitsaustausch in den peripheren Capillaren vorliegen. Die Untersuchungen von Janssens haben gezeigt, daß die Nahrung bei den Ödemkranken sowohl quantitativ wie qualitativ unzureichend gewesen ist. Der Eiweißgehalt der Nahrung war wohl genügend, aber trotzdem war die N Bilanz calorisch unterwertig. Die Ursache der Capillarschädigung sei hat, daß die Eiweißverarmung des Körpers die auf diese Weise durch calorisch unterwertige Nahrung verursacht wurde. Die Ursache der Capillarschädigung sei hat, daß die Eiweißverarmung des Körpers die auf diese Weise durch calorisch unterwertige Nahrung verursacht wurde. Die Ursache der Capillarschädigung sei hat, daß die Eiweißverarmung des Körpers die auf diese Weise durch calorisch unterwertige Nahrung verursacht wurde.

Dabei sche  
Ödeme

in besonders viel Kochsalz oder Natriumbicarbonat mit den Mahlzeiten reicht für die Entstehung dieser Ödeme ist eines mit Sicherheit erwiesen, daß der

enugend um mit dem vor-  
retinieren

Auf S 587 wurde bereits besprochen, daß im Fieber und bei Infektionskrankheiten Kochsalz retiniert wird. Das Kochsalz wird im infektiösen Fieber nicht in fester Form, sondern als Lösung retiniert, so daß der fieberhaften Kochsalzretention immer eine Wasserretention parallel geht. Die nach dem Fieber einsetzende Diuresis ist als der Ausdruck der Ausschweimung der retinierten Salzmenge zu betrachten.

Wasserretention  
im Fieber und  
bei Infektions-  
krankheiten.

Inwieweit diese Schwankungen des Wasserwechsels beim infektiösen Fieber und auch bei Infektionskrankheiten wie bei der Tuberkulose, mit den lokalen Entzündungsprozessen und der dadurch ausgelösten Exsudatbildung identisch sind, ist bisher nicht erwiesen. Auch die von Meyer-Bisch und Veil diskutierten Beziehungen von Infektion zur Wasserretention scheinen eher Beziehungen von Entzündungsvorgängen zum Wasserwechsel zu sein. Bei der Malaria, bei welcher Fieber und Infektion ohne wesentliche Entzündungserscheinungen verlaufen, finden wir keine Salz- und Wasserretention.

Speziellfälle des lokalen Ödems sind die elephantiasischen Veränderungen, Flephantiasis, wie wir sie nach wiederholten Rezidiven von Erysipel und auch bei chronischen Thrombophlebitiden zu sehen bekommen. Die elephantiasischen Zustände nach rezidivierenden Erysipelen sollen durch indurative Veränderungen der abführenden Lymphwege hervorgerufen sein.

Sehr oft finden wir in der Literatur das Wort „Ödemereitschaft“. Will man diese Bezeichnung in den Rahmen unserer Betrachtungen über die Entstehung des Ödems einbeziehen so könnte man sagen, in all den von uns diskutierten Spezialfällen des Ödems kann eine Ödemereitschaft bestehen. Sie wird zum Ödem in dem Augenblick, wo mit der Nahrung reichlich Flüssigkeit und Kochsalz gegeben wird. Das Ödem verschwindet durch Flüssigkeits- und Kochsalzentzug. Die Ödemereitschaft bleibt bestehen.

Ödem  
bereitschaft.

Es ist hier nicht der Platz, um detailliert auf die Pharmakas, welche den Wasserstoffwechsel beeinflussen, näher einzugehen. Es sei hier nur zusammenfassend festgehalten, daß alle Diuretika der Methylpurinreihe sowie auch die diureseerzeugenden Eigenschaften der Quecksilbersalze sowohl auf einer Ein-

Pharmakologi-  
sche Wirkungen  
auf den Wasser-  
haushalt  
(Diuretika)



wirkung auf die peripheren Capillaren als a ich auf einer renalen Wirkung der sich in einer Konzentrationssteigerung für das Kochsalz ausgedrückt beruhen. Inwieweit die von Ellinger gegebene Deutung der diuretischen Wirkung aller dieser Mittel durch eine Einwirkung auf den Quellungsdruck der Serum-eiweißkörper zu erklären ist steht noch zur Diskussion Die einzige Substanz welche elektiv durch eine Diurese anregt ist das Schilddrüsenhormon das Thyroxin. Auch das synthetisch gewonnene Thyroxin hat eine gewisse Einwirkung auf den Wasserwechsel. Die osmotisch wirksamen Salze haben alle beim Gesunden einen deutlichen Einfluß auf die Diurese. Es wäre aber ein bedenkliches Begleichen wollte man die diuresesteigernden Eigenschaften dieser osmotisch wirk-samen Salze bei einem Kranken mit Hydrops zu einer Flüssigkeitsausschwemmung anwenden. Bei Ödembereitschaft und tatsächlichem Ödem bleiben wir lieber zu ausgeführt haben die Salze in gelöster Form in der Gewebsflüssigkeit retent und bewirken eine Verstärkung des Hydrops. Aus diesem Grunde hat man organische Substanzen die keine große osmotische Wirkung haben wie den Harnstoff und den Traubenzucker zur Einleitung einer Diurese an Stelle von Salzen zu verwenden gesucht. Auch bei diesen Substanzen besonders beim Traubenzucker ist der Erfolg kein eindeutiger. Wenigleich man über den Harnstoff sagen muß daß er bei einer gewissen Art von Ödemen der degenerativen Nierenerkrankungen gute diuretische Wirkung entfaltet. Der Effekt des Natriumacetatums eines der ältesten diuretischen Mittel ist nicht in seiner osmotischen Wirkung zu suchen sondern dem  $K^+$  Ion zuzuschreiben das wie wir bereits ausgeführt haben in gewissem Sinne das  $Na^+$  Ion aus dem Gewebe verdrängen und dadurch eine Kochsalzdiurese auslösen kann. Alle Autoren stimmen darin überein daß jeder Entwässerung eines Wasser suchten durch welche Art von Diureticum sie auch erzwingen wird ein Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut und damit eine Hydrämie vorausgeht. In diesem Sinne ist die Wirkung der Flüssigkeitsbeschränkung (kardellkur Schrotkur Durstage) und der Schwitzkuren zu erklären. Durch diese Maßnahmen wird Wasser aus den Geweben ins Blut gefordert und die Vorbedingung für das Zustandekommen der Diurese geschaffen.

Abderhalden, Zussa

Literaturverzeichnis

## Literaturverzeichnis

- Literaturverzeichnis**
- Zusammenfassende Darstellungen  
Abderhalden E Lehrbuch der physiologischen Chemie 5 Aufl 1907 — Albu-  
neberg Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels Berlin 1906 — Bernad-  
Claude Léons sur les propriétés physiologiques et sur les alterations pathologiques des  
liquides de l'organisme Paris 1880 — Elias Herbert Zur Bedeutung des Säurebasen-  
haushaltes und seiner Störungen Handbuch der Bakteriologie v. S 181 (1904) — Heubner W Der  
Mineralstoffwechsel Handbuch der Zoologie v. S 181 (1904) — Höber R Physiologische  
Chemie der Zelle und der Gewebe 6 Aufl 1909 u 1914 — Klemensowicz Pathologie  
der Lymphströmung In Krehl Marchand Handbuch der allgemeinen Pathologie v.  
S 1 1912 — Magnus Levy Physiologie des Stoffwechsels Verhalten und Rolle des  
Wassers im Stoffwechsel In Noorden Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels  
2 Aufl 1 S 493 1906 — Meyer Erich Diabetes mellitus das Wasser und Salzhaushalt Handbuch  
Handbuch der inneren Medizin 4 Aufl 1 S 1014 1908 — Meyer Bock K All-  
gemeine Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus Handbuch der  
praktischen Therapie v. S 519 1906 — Schade Oebma Curt Grundzüge der Oedempathogenese  
Erg inn Med 80 1 (1906) — Straub H Über Quellungsphysiologie und Oedem-  
störung Ebenda 80 4 (1907) — Veit W H Physiologie und Pathologie des Wassers  
Alkalosen Ebenda 1 249 (1923) — Störungen der physikalisch-chemischen Atmung  
reguliert von Erg inn Med v. S 648 (1904) — Handbuch der Biochemie herausgegeben  
von Abderhalden E



# Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

- logie des Stoffwechsels In v Noorden Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels  
 2 Aufl 1 450 (1906) — (57) Rosemann Pflügers Arch 190 1 (1921) — (58) Kast  
 H S Z 12 267 (1888) — (59) Schaps Berl klin Wochr 1907 Nr 19 — (60) Meyer L F  
 Über die Bedeutung der Mineralstoffe bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge 26 Verh  
 Ges Kinderheilk Salzburg 1909 — (61) Freund u Grafe Arch f exper Path 6 5a  
 (1912) — (62) Meyer Rietschel 2 Tagung d fre en Ver wiss Padiatrie Breslau 1908.  
 (63) Freund H Arch f exper Path 73 311 (1913) — (64) Laubry Etude et interpré  
 de qu phénomènes critiques morbides Thèse de Paris 1903 — (65) Schwenkenbecher  
 Med Klin 1907 Nr 28 u 29 — (66) Monakow v Untersuchungen über Funktionen  
 der Niere unter gesunden und kranken Verhältnissen Habilitationsschrift München 1917 —  
 (67) Morawitz P u W Nonnenbruch Pathologie des Wasser und Mineralstoff  
 wechsels Handbuch der Biochemie 2 Aufl 8 S 303 1925 — (68) Thannhauser S J  
 Z klin Med 89 — (69) Bock J Arch f exper Path 183 (1907) — (70) Blum L  
 Kongr inn Med 26 122 (1909) — (71) Gerard C r Acad Sci Paris 1-4 1305 nach  
 Valys über Tierchem 1912 565 — (72) Gerard C r Acad Sci Paris 1-4 1305 nach  
 (73) Loeb J J gen Physiol 3 229 237 (1920) J of biol Chem 21 223 (1915) — (74) Neuschloss  
 175 (1916) — Loeb u Westeneys J of biol Chem 21 223 (1915) — (75) Zwaardemaker C r Soc Bol  
 Pflügers Arch 181 17 (1920) 187 136 (1921) Biochem Z 132 95 (1922) J of Pharmacol 21  
 Paris 82 623 (1919) Arch néerl Physiol 3 1 530 (1919) Pflügers Arch 189 172 (1918)  
 174 28 (1919) Erg Physiol 19 327 (1921) Biochem Z 132 95 (1922) J of Pharmacol 21  
 151 (1923) — (76) Volkman Ber Sachs Ges Wiss Math physik Kl 27 202 (18 4) —  
 (77) Keller Arch Kinderheilk 29 1 (1900) — (78) Langstein u L F Meyer Stög  
 lingen Ernährung 31 — (79) Plimmer u Scott J of Physiol 34 247 (1900) — (80) Finger  
 (81) Meigs u Woodward J Dary Sci 4 180 (1921) — (82) Heubner W Calcium  
 vergiftung Nachr Ges Wiss Göttingen 1924 — (83) Heubner W Calcium  
 Amer J Physiol 83 246 (1908) — (84) Lipschutz Arch f exper Path 42 210 (1910) —  
 (85) Durlach Ebenda 71 210 (1913) — (86) Noorden v u Salomon Ernährungs  
 lehre — (87) Kingo Goto J of biol Chem 36 355 (1919) — (88) Forbes u Keith  
 zitiert nach Heubner — (89) Bertram J Z Biol 14 330 (1878) — (90) Renvall  
 Skand Arch Physiol 16 91 — (91) Tigerstedt Ebenda 24 330 (1878) — (92) Emmerring  
 Arch klin Med 104 107 (1927) — (93) Oehme C u M H Wassermeyer Dtsch  
 (1912) — (94) Zuckmayer Pflügers Arch 148 225 (1912) — (95) Zucker Proc Soc  
 exper Biol (N Y) 18 272 (1921) — (96) Herxheimer Berl klin Wochr 1904 Nr 41 —  
 Biochem Z 150 248 (1923) — (97) Howland John Harvey Lectures 18 S 159  
 1922/23 — Medicine 2 S 349 — (98) Meysenbug v J of biol Chem 47 599  
 (1921) — (99) Loeb R F J 1923 — (100) Lichtwitz L Erg  
 inn Med 13 1 (1914) — Über die Bildung der Harn und Gallensteine Berlin 1914 —  
 (101) Victoroff C Nothnagels System 7 II S 21 — (102) Gaßmann H S Z 70 161  
 (103) Aschenheim Kaumheimer Mschr Kinderheilk 10 (1911) — (104) Benjamin  
 Erg inn Med 6 (1910) — (105) Loll Biochem Z 130 492 (1923) — (106) Iversen  
 Lenstrup 1 Nordisch Padiatr Kongr 1919 — (107) Howland Kramer Amer J Dis  
 Childr 22 105 (1921) Mschr Kinderheilk 20 2-9 (1923) — (108) György zitiert nach  
 Stepp György Avitaminosen S 230 — (109) György zitiert nach  
 Biol a Med 20 372 (1923) — (110) György zitiert nach Stepp György zitiert nach  
 Erg inn Med 8 142 (1912) — (111) György zitiert nach Stepp György zitiert nach  
 (112) Hess A F Zahlreiche Arbeiten im J of biol Chem von 1924 ab — (113) Oergler  
 u Webster Lancet 1 (1905) Biochem J 20 (1920) — (114) György P M Jenke  
 115 1 (1927) — (115) Windaus u Pohl Nachr Ges Wiss Göttingen Math physik Kl  
 1926 — Windaus Munch med Wochr 74 301 (1927) H S Z 174 8 (1928) — Pohl  
 Naturwiss 10 433 (1927) — (116) Riecklin Jb Kinderheilk 86 373 (1917) — (117) Stötz  
 ner Ebenda 63 — (118) Howland u Marriott Arch int Med 18 (1916) — (119) Tisdall  
 J of biol Chem 54 (1922) — (120) Turpin zitiert nach Stepp György Avitaminosen  
 (121) Underhill Tilston u Bogert J metabol Res 1 (1922) — Tilston u Under  
 hill Amer J med Res 160 (1923) — (122) Pincus Peterson u B Kramer J of  
 (123) Trendelenburg u Goebel Arch f exper Path 89 171 (1921) — (124) Collip  
 J of biol Chem 63 (1925) — Collip u Clark Ebenda 64 (1925) 66 (1926) — (125) Paton  
 Noel u Mitarbeiter Quart J exper Physiol 10 (1916) — Paton u Sharpe Ebenda  
 16 (1926) — Paton Brit med J 1922 Nr 3193 Glasgow med J 1920 — Sharpe



- (239) Schürmer Arch f exp Pat  
Zitat 192 — (240) Luthje Z  
(1904) — (241) Moraczewski,  
Arch Klin Med 113 1 (1913) —

- Pathologie und Therapie 13, II Leipzig F C W Vogel 1876 — (251) Leudet, zitirt  
be Sangster Zeit 960 (1909) M ... S 12 f - D ... al Scg I of Physiol  
906) —  
1919) —  
Ebenda  
Jun Med  
nn Zbl  
r Wien  
Diabetes  
H 2 —  
(262) Schwenkenbecher Munch med Wschr 50 2564 (1909) — (263) Frank Berl  
klin Wschr 1912, 393 — (264) Velden, v d Ebenda 1913, 2083 — (265) Meyer  
Fak L ... (1912)  
(266) Brugsch, Dresel  
(1921) — (267) Biedl  
uss Die zuckerlose Harn  
(1903) — (270) Meyer,  
itz, L Kongr inn Med  
... Dtsch  
Z  
chr  
ver,  
zun,  
E  
sch  
eil

## Literaturverzeichnis

— (1922) — (287) Pick u. Mautner Munch med Wschr 1915  
Dtsch Klin Wschr 1922 787 Kongr  
of Pharmacol

Wien 1922 — (186) Adler Klin  
(1922) — (186) Adler Klin  
sur la physiologie et pathologie de système nerveux  
Beitr Anat usw Ohr usw 1869—72 H 4—6 u 8 93 — (189) Kahle Arch 146 1 (1912) Berl  
1883 Nr 51 Z Heilk 7 105 (1887) — (290) Aschner Pflügers Arch 146 1 (1912) Dtsch med Wschr  
klin Wschr 1916 772 — (191) Leshke Z klin Med 87 201 (1919) Ucko Z exper Med  
1910 950 — (292) Bechterew Arch f Physiol 190, 297 — (293) Ucko Z exper Med  
36 211 (1923) — (294) Asher u Pearce Z Biol 63 83 (1913) — Asher Dtsch med  
Wschr 1915 1000 — (295) Rhode u Ellinger Zhl Physiol 1913 12 — (296) Ellinger  
u Hirt Arch f exper Path 106 135 (1922) — (297) Jungmann u Bernhardt Z  
klin Med 99 84 (1903) — (298) Veil W H Arch f exper Path 87 189 (1920) —  
(299) Volhard Verh Kongr inn Med 1910 — Die hamatogenen Nierenkrankheiten  
in Mohr u Staehelin Handbuch der inneren Medizin 3 S 2 1228 1918 — Die doppel-  
seitigen hamatogenen Nierenerkrankungen 1918 — (300) Veil W H Zitat 236 S 747 —  
(301) Weber S u O Gross Dtsch med Wschr 1906 1200 — (302) Veil W H  
Zitat 236 S 745 — (303) Ebenda S 746 747 — (304) Schade Die physikalische  
Chemie in der inneren Medizin Leipzig 1921 — Physiochemie des Bindegewebes und  
ihre Bedeutung für die Lymph- und Odembildung Verh Kongr inn Med 1922 —  
(305) Hülse W Virchows Arch 220 234 (1918) Klin Wschr 2 63 (1923) — (306) Fischer  
M H Das Ödem im experimentellen und therapeutischen Unterricht der Physiologie und  
Pathologie der Wasserbindung im Organismus Dresden 1910 — Die Nephritis  
Dresden 1911 — Kolloid Z 8 159 (1911) 16 106 (1915) J amer med Assoc 59 1429  
(1912) — (307) Schmidt C Zur Charakteristik der epidemischen Cholera Leipzig 18.0 —  
(308) Beckmann Dtsch Arch klin Med 13, 391 (1901) Dtsch med Wschr 1922 1410 —  
(309) Monakow v Dtsch Arch klin Med 102 248 (1911) (310) Thann  
hauser S J Z klin Med 89 — (311) Falta u Quittner Wien klin Wschr  
35 1180 (1917) — (312) Müller Fr Mrbus Brightn Verh dtsch Naturforsch  
in Meran 1905 S 64 — (313) Kovess u Roth Schulz Pathologie und Therapie der Nieren  
Leipzig 1904 — (314) Heffer u Siebeck Dtsch Arch klin Med 114  
Maverstein Ebenda 90 101 (1906) — (316) Schlayer  
Ebenda 122 403 (1917) —  
2 Aufl 1  
arme  
(1903)  
e Be-

Ernahrung usw  
Verh Kongr inn Med 1909 — (315)  
handlung 4 Aufl Berlin 1907

### XIII. Sediment- und Steinbildungen.

Auf Seite 575 haben wir erörtert, daß die Urinreaktion normalerweise zwischen saurer und basischer Reaktion schwanken kann. Die Breite der normalen Urinreaktion liegt zwischen  $1 \times 10^{-5}$  und  $0,3 \times 10^{-5}$ . Die normale saure Reaktion des Urins ist durch das primäre Salz der Phosphorsäure bedingt. Das primäre Salz reagiert gegen Lackmus sauer, das sekundäre amphoter und das tertiäre alkalisch. Unter normalen Verhältnissen ist die Reaktion des Urins in weit-  
wir-  
sich-  
torer

sich verändern, wenn endogen viel Saure produziert wird (Magensalzsäure oder wenn im intermediären Stoffwechsel viel organische Säuren anfallen und das Alkali an sich reißen). In beiden Fällen ist es neben der Atmung die Niere, welche durch ihre Fähigkeit sauren oder alkalischen Harn zu produzieren, die  $H^+$  oder  $OH^-$  Ionen abwandern zu lassen, das Saure Basen Gleichgewicht erhält. Es wäre verständlich, daß lediglich die Veränderung der Reaktion des Harns eine Niederschlagsbildung zur Folge hat, da im Harn eine Reihe von Substanzen vorkommen, die  
entspricht

Phosphaturie

Calciumoxalat  
welche zur  
vorzeitigen Abscheidung von Phosphaten führen, die man klinisch unter dem Namen Phosphaturie zusammenfaßt. Physiologischerweise kommt es zur sichtbaren Phosphatausscheidung im Urin bei Pflanzenkost aus der durch Verbrennung Carbonate entstehen, und bei der Einnahme von alkalischen Salzen. Man sieht auch gelegentlich bei Leuten, die einen abnorm sauren Magensaft sezernieren, auf der Höhe der Verdauung den Harn alkalisch werden und gleichzeitig ein Phosphatsediment absetzen. In verstärktem Maße tritt diese Erscheinung bei starkem Erbrechen auf, wenn übergroße Mengen salzsäuren Mageninhalts dauernd erbrochen werden. Die Niere muß hier kompensatorisch Alkali ausscheiden, das als sekundäres und tertiäres Phosphat ausgeschieden wird. Für die Entstehung der Phosphatniederschläge kommt aber das wasserlösliche Alkaliphosphat nicht in Frage, sondern ausschließlich die Calciumsalze der Phosphorsäure, von denen nur das primäre Salz  $Ca(H_2PO_4)_2$  wasserlöslich ist, während das sekundäre Salz  $CaHPO_4$  und das tertiäre  $Ca_3(PO_4)_2$  in Wasser außerordentlich schwer löslich sind und zur Niederschlagsbildung in erster Linie Veranlassung geben.

Unter echter Phosphaturie versteht man einen Zustand, bei dem der Harn in frisch gelassenem Zustande durch Phosphate getrübt ist, wobei die Phosphat-

Hauptmenge des Kalkes im Kot ausgeschieden. Die Ausscheidung des Kalkes im Harn schwankt normalerweise schon in einer Breite von 20–70% der Gesamt kalkausscheidung, so daß es schwachhalten wird, von einer vermehrten Kalk ausscheidung im Urin (Calciurie) überhaupt zu sprechen, da die gefundenen Zahlen (Sendtner<sup>1</sup>, Soetbeer<sup>2</sup> und Tobler<sup>3</sup>, Umber<sup>4</sup>) nicht als quantitativ anormal zu bezeichnen sind. Man hat dann das Verhältnis Kalk zu Phosphorsäure herangezogen und wollte aus dem Verhältnis von  $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5$  das normalerweise 1 : 12 betragen soll, Schlüsse auf eine vermehrte Kalkausscheidung bei der Phosphaturie ziehen (Soetbeer<sup>2</sup>, Umber<sup>4</sup>). Es soll nach diesen Autoren da mitunter bei diesen Patienten auch eine Kolitis beobachtet wird, die Ausscheidung des Kalkes durch den Darm verschlechtert sein und dadurch eine vermehrte Menge Kalk auf dem Harnwege den Körper verlassen. Obwohl es durchaus möglich ist, daß bei schweren Darmstörungen eine vermehrte Kalkausfuhr durch die Nieren Anlaß zu einem Symptomenkomplex, der der Phosphaturie ähnlich ist, kommen kann (dies wird wohl hauptsächlich bei kindlichen Patienten, wie diese Soetbeer<sup>2</sup> bespricht, der Fall sein), so dürfte es bei der großen Breite der Kalkausscheidung und bei dem ständig wechselnden Verhältnis von  $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5$  nicht wahrheitsähnlich sein, für die Phosphaturie des Erwachsenen eine Calciuria als Ursache anzunehmen.

ist daher selbstverständlich, daß bei der Phosphaturie niemals eine Vermehrung des  $\text{PO}_4$  Anteils gefunden wurde. Das Verdienst von Lichtwitz<sup>5</sup> ist es, gezeigt zu haben, daß bei der echten Phosphaturie die Niere zeitweise die Fähigkeit verloren hat, einen sauren Harn zu bereiten. Es dürfte sich bei der echten Phos-

selbst, sondern durch eine Einwirkung auf die sekretorischen Nerven der Niere ausgelöst werden. Diese Einwirkung kann eine endogene (endokrine) oder durch To-  
 (p<sup>a</sup> innere  
 Su In die-  
 ten finden und daß auch im Tierversuch von Fickardt<sup>6</sup> sowohl wie von Rhodo-  
 und Fillingner<sup>7</sup> durch Splanchnicusdurchschneidung der Harn auf der betreffen-  
 den Seite seine Reaktion verändert.

Bei einem solchen Zustande der Unfähigkeit, einen sauren Harn zu produ-

zier-  
 Har-  
 Sal-  
 ind-  
 in den Harn übergehen. Es wird auf diese Weise im Blutpuffer ein Zustand ein-  
 treten, wie wir ihn bei einer kompensierten Acidose sehen. Lichtwitz<sup>5</sup> hat  
 darauf hingewiesen, daß der Organismus ähnlich wie bei der kompensierten  
 Acidose, sich vor einer Sauerung durch eine vermehrte Ammoniakausscheidung  
 schützt und daß zeitig bei manchen Kranken mit echter Phosphaturie eine Er-  
 höhung der Ammoniakausscheidung zu beobachten ist, auf die bereits Mo-



raczewski<sup>9</sup> hingewiesen hat. Lichtwitz<sup>5</sup> betont, daß auch die von mar. Autoren gefundene hohe Kalkausscheidung nicht im Sinne einer Calcar darstelle wie er bei kompensierter Acidose eintritt. Wir wissen, daß a. bei länger bestehender diabetischer Acidose der Kalkbestand des Körpers z. Ausgleich herangezogen werden kann.

Diese Anschauung über die Ursache der Phosphaturie zeigt lediglich a. eine Komponente dieses Symptomenkomplexes, die momentane Unfähigkeit einen sauren Harn zu bereiten. Sie erklärt aber nicht, warum es bereits im frischen Urin zum Ausfallen der phosphorsauren Kalksalze kommt. Lichtwitz<sup>5</sup> weist darauf hin, daß es alkalische Harnen ohne Phosphatsediment gibt und daß man einen sauren Harn weit alkalischer machen kann als es der Harn eines Kranken mit Phosphatsediment ist, ohne daß momentan ein Phosphatniederschlag ausfällt. Zudem wurde die Ausscheidung eines richtigen Phosphatsediments sogar bei Harnen mit saurer Reaktion beobachtet (Angabe von Lichtwitz<sup>10</sup> bei einem Harn von einer Acidität von  $1 \times 10^{-6}$ ). Die alkalische Reaktion des Harns die Alkalinurie wie Leo<sup>11</sup> diesen Zustand bezeichnete, schafft wohl die besten Vorbedingungen zum Ausfallen eines Phosphatsediments, sie kann aber nicht als alleinige Ursache der Phosphaturie bezeichnet werden. In klarer Weise zeigt Lichtwitz<sup>10</sup> durch einen Modellversuch, in dem er Calciumchloridlosung mit einer Lösung von Mono- und Dinatriumphosphat in einer Konzentration, wie sie im Harn vorkommen zusammenbringt, daß, unabhängig von der Reaktion Niederschläge auftreten. Der Wechsel der Reaktion wird bei gleichbleibender Phosphat- und Kalkkonzentration durch die wechselnden Mengen von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  Lösung bewirkt. Durch diesen Modellversuch, bei dem in jeder Variation ein Kalkphosphatniederschlag auftritt, ist gezeigt, daß das Verhältnis der Kalk- und Phosphatrelation zur Urinreaktion für die Niederschlagsbildung nicht maßgebend ist. Die Löslichkeit des sekundären Calciumphosphats in Wasser beträgt nur 0,02% so daß das Ergebnis des Modellversuchs nicht über raschend ist. Man konnte nun sagen im Harn, in welchem die Konzentration ebenso hoch sind wie im Modellversuch, wirken andere Salze besonders Kochsalz löslichkeitsvermehrend. Man muß aber andererseits in Betracht ziehen, daß im Harn stets ein Überschuß von Phosphat Ionen neben den Phosphat Ionen des Calciumphosphats vorhanden ist, so daß eigentlich das Löslichkeitsprodukt des tertiären Calciumphosphats schon früher als in dem Modellversuch erreicht sein mußte. Wir müssen den Harn als eine übersättigte Lösung von Calciumphosphaten ansehen, so daß die Gelegenheit zur Niederschlagsbildung ständig gegeben sein mußte. Wenn trotzdem die Niederschlagsbildung nicht erfolgt, so muß die übersättigte Lösung durch andere Momente stabilisiert sein. Lichtwitz<sup>5</sup> zeigte, daß die Stabilisierung momentan aufgehoben wird wenn man den noch klaren Harn kurz mit Äther schüttelt. Es tritt sofort eine Trübung des Harns mit Calciumphosphaten ein. Kein anderes Harnsediment läßt sich auf eine gleiche Weise durch Ausschüttelung mit Äther erzeugen. Lichtwitz<sup>5</sup> nimmt daher mit Recht an daß der primär alkalische Harn ein atherlösliches Kolloid enthält, welches die Stabilisierung der übersättigten Calciumphosphatlosung in alkalischen Urinen gewährleistet. Diese Annahme wird dadurch noch erhärtet daß wir meistens mit dem Ausfallen des Calciumphosphatsediments an der Oberfläche des Urins schillernde Zeichen einer kolloiden Zustandsänderung der Harnflüssigkeit sind (Lichtwitz<sup>10</sup>). Auch diese Hautchen sind in Äther löslich. Im Harn sind beständig Kolloide vorhanden, die mit großer Wahrscheinlichkeit den Nierenzellen entstammen und beim Sekretionsvorgang für die Lösung

schwer löslicher Stoffe von entscheidender Bedeutung sein durften. Nach der Vorstellung von Föbstein und Nikolaier<sup>12</sup> wie von Minkowski<sup>13</sup> werden bei der Abgabe einer schwerlöslichen Substanz wie der Harnsäure aus dem sezernierenden Nierenepithel durch Adsorption auf die Oberfläche dieser Substanzen Zellkolloide

proportional der Verringerung der Teilchengröße. Als Folge tritt die Aufhebung des Kolloidschutzes ein. Aus diesen Überlegungen ist verstandlich daß

Schutz der übersättigten Phosphatlosung bedingt nur bei alkalischem Harn sezerniert wird. Dieses Kolloid ist gegen Säuren sehr empfindlich.

Zusammenfassend läßt sich sagen daß durch die Untersuchungen von Lichtwitz<sup>5</sup> es wahrscheinlich gemacht wurde daß gleichzeitig mit der Sekretion eines alkalischen Urins aus den Nierenzellen ein Kolloid entbunden wird welches durch seine Oberflächenwirkung die Löslichkeit der in übersättigter Lösung vorhandenen Calciumphosphate gewährleistet. Kommt dieses Schutz

Lichtwitz annehmen daß die echte Phosphaturie verursacht ist durch eine momentane Unfähigkeit der Nieren zur Produktion des alkalischen Harns.

Löslichkeit der im alkalischen Harnphosphate bewirkt. Das Ausfällen der Calciumphosphate innerhalb des Körpers hängt mit der vorzeitigen Gerinnung des Kolloides zusammen.

Es ist selbstverständlich daß neben diesen anfallweisen auftretenden Entleerungen alkalischen Harns zurückgeführt werden könnten eine diesbezügliche Auffassung

Minkowski<sup>14</sup> früher geäußert hatte daß die echte Phosphaturie eine Anfallerkrankung ist die auf einer anfallweisen Partiaalfunktionsstörung der Niere auf eine Sekretionsneurose der Niere zurückzuführen sein dürfte.

Das Hauptsymptom der echten Phosphaturie ist die Entleerung eines milchig trüben Harns (Milchharn). Die Reaktion dieses Harns ist meist alkalisch.

klinische  
Symptome



Verstärkung der Urinreaktion nach der alkalischen Seite vorzunehmen, um sich dann von den subjektiven Angaben des Patienten über den Erfolg leiten zu lassen. C. v. Noorden<sup>15</sup> empfiehlt so wenig als möglich zu trinken, da starke Harnflut auch beim G.

wichtiger wie das Forcieren der Harnreaktion

In den meisten Lehrbüchern findet sich die Bezeichnung „Uricurie“. Wir die Uricurie wählen absichtlich den Namen Uricurie, da wir für dieses Zustandsbild das Auskrystallisieren von freier Harnsäure in den bekannten Formen der Wetzsteine und der Tonnen, in seltenen Fällen auch in Rhomboedern für charakteristisch halten. In vielen Fällen werden sich neben der freien Harnsäure auch Urate finden, aber wenn man frühzeitig genug den frisch gelassenen Urin untersucht, so sind es die Krystalle der freien Harnsäure, welche in dem frischen Urin bereits vorhanden sind und dem Zustandsbild das Gepräge geben. Fassen wir die Phosphaturie mit Lichtwitz als eine Anfallserkrankung auf, bei der durch eine nervöse Störung einer Partiarfunktion der Niere die Reaktion des Harns nach der alkalischen Seite hin anfallsweise fixiert ist, so müssen wir die Uricurie als das Spiegelbild dieser Erkrankung betrachten, bei der durch eine nervöse Störung die Reaktion des Harns nach der sauren Seite hin anfallsweise verschoben ist.

Im normalen Harn ist die  
Lösung vorhanden 1 g saures

kolloidalen Zustand der freien Harnsäure im Harn. Lichtwitz<sup>19</sup> konnte aber zeigen, daß die gesamte Harnsäure in echter Lösung ist. Bei Kompen-sations-dialyse behalten nach Lichtwitz<sup>19</sup> Harn und Uratlösung, gegen die dialysiert wird, ihre Konzentrationen bei, d. h. die gesamte Harnsäure des normalen Urins befindet sich im Zustande echter Lösung. Da die Harnsäure z. T. im Urin als undissoziierte Harnsäure erscheint, während sie im Blut lediglich als Natriumurat vorhanden ist, bewirkt die Harnsäureausscheidung eine Elimination von  $H^+$  bei gleichzeitiger Alkalien sparing. Wenn die freie Harnsäure tatsächlich im Urin als übersättigte Lösung beständig ist, so müssen gleichzeitig mit der Harnsäure kolloidale Stoffe im Harn vorhanden sein, die eine solche übersättigte Lösung ermöglichen. Ebstein und Nikolaier<sup>12</sup> sowie Minkowski<sup>13</sup> haben im Anschluß an die G. Meißnerschen<sup>20</sup> Versuche bei Hunden und Kaninchen nach Injektion von Harnsäure die Beobachtung gemacht, daß aus den Zellen der Tubuli gleichzeitig mit der Harnsäure Zellkolloide mit in den Harn übergehen.



## Sediment und Steabildungen

Verstärkung der Urinreaktion nach der alkalischen Seite vorzunehmen um sich dann von den subjektiven Angaben des Patienten über den Frlolg leiten zu lassen C v Noordens empfiehlt so wenig als möglich zu trinken da starke Harn flut auch beim Gesunden eine Aciditätsminderung erzeugt Gleichzeitig aus geführte Muskelatigkeit führt ebenfalls zu einer Sauerung des Harns Umber<sup>16</sup> gibt kleine Dosen von Atropin ( $1-3$  mg pro die) und will dadurch die Acidität des Magensaltes herabsetzen Umber hat gute Erfolge von dieser Maßnahme gesehen Die Forderung die kalkzufuhr zu beschränken ist nach unserer Ansicht von untergeordneter Bedeutung da eine einseitige Milchmahrung (Milch ist das kalkreichste Nahrungsmittel) beim Frwachen an und für sich nicht in Frage kommt Sehr oft genügt es den Patienten auf einige Zeit aus seinem Milieu herauszunehmen um ihm die taglichen Aufregungen durch einen Klima und Ortswechsel vermindern zu lassen Die Behandlung des Allgemeinzustandes ist wichtiger wie das Forcieren der Harnreaktion

In den meisten Lehrbüchern findet sich die Bezeichnung ,Uraturie' Wir de Uncurie wählen absichtlich den Namen Uraturie da wir für dieses Zustandsbild das Auskristallisieren von freier Harnsäure in den bekannten Formen der Wetzsteine und der Tonnenen in seltenen Fällen auch in Rhomboedern für charakteristisch halten In vielen Fällen werden sich neben der freien Harnsäure auch Urate finden aber wenn man frühzeitig genug den frisch gelassenen Urin untersucht so sind es die Krystalle der freien Harnsäure welche in dem Urin bereits vorhanden sind und dem Zustandsbild das Gepräge geben Fassen wir die Phosphaturie mit Lichtwitz<sup>19</sup> als eine Anfallserkrankung auf bei der durch eine nervöse Störung einer Partialfunktion der Niere die Reaktion des Harns nach der alkalischen Seite hin anfallsweise fixiert ist so müssen wir die Uncurie als das Spiegelbild dieser Erkrankung betrachten bei der durch eine nervöse Störung die Reaktion des Harns nach der sauren Seite hin anfallsweise verschoben ist

Im normalen Harn ist die Harnsäure als Mononatriumurat in übersättigter Lösung vorhanden 1 g saures harnsaures Natron bedarf bei 17° ca 1200 ccm Wasser zur Lösung 1 g freie Harnsäure dagegen bei 37° 25 Liter Wasser Im Harn ist nur ein Bruchteil der Harnsäure an Basen gebunden Die freie Harnsäure ist demnach in höherer Konzentration im Harn in Lösung als ihrer Löslichkeit in Wasser entsprechen wurde His<sup>17</sup> und Schade<sup>18</sup> glauben an einen kolloidalen Zustand der freien Harnsäure im Harn Lichtwitz<sup>19</sup> konnte aber zeigen, daß die gesamte Harnsäure in echter Lösung ist Bei Kompensations dialyse behalten nach Lichtwitz<sup>19</sup> Harn und Uratlosung gegen die dialysiert wird ihre Konzentrationen bei d h die gesamte Harnsäure z T im Urin als befindet sich im Zustande echter Lösung Da die Harnsäure z T im Urin als undissoziierte Harnsäure erscheint während sie im Blut lediglich als Natrium urat vorhanden ist bewirkt die Harnsäureausscheidung eine Elimination von  $H^+$  bei gleichzeitiger Alkaliersparnis Wenn die freie Harnsäure tatsächlich im Urin als übersättigte Lösung beständig ist so müssen gleichzeitig mit der Harn säure kolloidale Stoffe im Harn vorhanden sein die eine solche übersättigte Lösung ermöglichen Ebstein und Nikolaier<sup>20</sup> Versuche bei Hunden und Kaninchen im Anschluß an die G Meißnerschen<sup>21</sup> Beobachtung gemacht, daß aus den Zellen der Tubuli gleichzeitig mit der Harnsäure Zellkolloide mit in den Harn über gehen Lichtwitz<sup>21</sup> weist darauf hin daß derartige Kolloide, wenn sie in Form von Kugeln im Sekretionsstadium mit ausgeschieden werden, im Harn aber gelöst sind reversible Kolloide sein müssen Den Nachweis eines derartig reversiblen Kolloides führt er durch Aufkochen eines Harns der bereits ein Sediment

Die Löslichkeit der freien Harnsäure und der harnsauren Salze im Harn

von harnsaurem Natrium abgesetzt hat wobei nach dem Aufkochen ein Wieder ausfallen des ursprünglichen Sediments nicht mehr eintritt. Man kann sogar den Harn noch saurer machen als er vorher gewesen ist ohne daß sich das Sediment absetzt. Auch die Goldzahl vor und nach dem Aufkochen wurde bestimmt und die Zeit notiert in der das Sediment in Lösung blieb. Die Goldzahl nahm um das Zwei bis Zehnfache zu d. h. die Harnkolloide waren in diesen Harnen vor dem Kochen in einem Zustand der Fällung der durch das Aufkochen reversibel war ebenso wie Gelatine durch Aufkochen in feinere Verteilung übergeht. Lichtwitz<sup>21</sup> hat eine Patientin beobachtet die vier Wochen lang einen Harn mit starkem Harnsauresediment ohne Goldzahl entleerte. Nur an einem Tage war der Harn klar. An diesem Tage war die Goldzahl erhöht. Man konnte glauben daß die geringen Eiweißmengen welche mit jedem Harn ausgeschieden werden identisch mit dem Kolloid sind. Das Eiweiß im Harn ist aber so grob dispers daß es auf die Goldzahl gar keinen Einfluß hat. Es ist sehr wahrscheinlich daß mit dem Sekretionsvorgang in der Nierenzelle besondere Kolloide mit in den Harn übergehen und daß diese Kolloide unter Umständen mit den Eiweißspuren im Harn sich ausflocken können. Das Zustandekommen der normalen Nubecula konnte auf diese Weise erklärt werden. Es ist wahrscheinlich daß bei der Ausflockung der Sekretionskolloide durch irgendwelche Zustandsänderungen die Löslichkeit der Harnsaure und auch ihrer Salze beeinflusst wird so daß es im wesentlichen von dem Zustand der Sekretionskolloide abhängt ob ein Sediment von freier Harnsaure auftritt. Jedenfalls ist für das Ausfallen der freien Harnsaure im Urin nicht in erster Linie ihre Konzentration maßgebend sondern der Zustand der sie begleitenden Harnkolloide. Man sieht hier ähnliche Verhältnisse wie bei der Phosphaturie bei der ebenfalls gleichzeitig mit dem alkalischen Urin ein Kolloid ausgeschieden wird. Das Kolloid des sauren Harns und das des alkalischen Harns sind hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften nicht identisch da das Kolloid des alkalischen Harns sowohl durch Säuren zerstört als auch durch Aufkochen gelatinisiert wird während das Kolloid des sauren Harns ein reversibles Kolloid ist das durch Aufkochen wieder in den kolloidalen Zustand versetzt werden kann. Es wäre nicht unangebracht wollte man für das Ausfallen des Sediments sowohl bei sauren wie bei alkalischen Harnen nur das

Harnsaure ist die abnorme Reaktion Vorbedingung das Ausflocken des Kolloids aber die mittelbare Ursache. Es kann demnach auch ein abnorm saurer Harn entleert werden ohne daß Harnsaure auskrystallisiert andererseits kann aber ein Sediment von freier Harnsaure und harnsaurem Natron entstehen ohne daß die Reaktion besonders sauer ist wenn das begleitende Kolloid geflockt ist. Es ist daher einleuchtend daß nicht jedes Sediment das freie Harnsaure enthält als Symptom einer echten Uricurie gelten kann. Als echte Uricurie soll man in Analogie mit der echten Phosphaturie nur diejenigen Zustände bezeichnen bei denen in Anfällen abnorm saurer Harn entleert wird. O. Neubauer hat zum Nachweis der abnormen Sauerung des Harns als Indicator die Lakmoidtinktur angegeben. Präziser wird die Sauerung durch  $H^+$  Konzentrationsbestimmung ermittelt am einfachsten mit der Indikatorenmethode nach Michaelis und dem Walpoleschen Komparator.

In der Literatur finden sich Angaben daß der Ausfall eines Uratsedimentes in weitem Maße vom Purinstoffwechsel abhängig sei. Bereits Sydenham<sup>22</sup> wies auf das häufige gemeinsame Vorkommen von Gicht und Harnsauresteinen hin. Nach unseren Ausführungen über die Ätiologie der Gicht ist es ersichtlich

## Sediment und Steinbildungen

daß die beiden Vorgänge, Gicht und Uratsteinbildung nichts miteinander zu tun haben. Die Gicht kommt zustande durch eine Störung der Harnsäureausscheidung, das Ausfallen von Harnsäure in den ableitenden Harnwegen tritt ein, nachdem die Harnsäure bereits sezerniert ist bei starker Säuerung des Harns, wenn gleichzeitig die Harnkolloide ausflocken. Es kann aber kein Zufall sein, daß Gicht und Uratsteine sehr häufig gemeinsam vorkommen. Lecorché<sup>23</sup> zählt bei 150 Gichtkranken 48 Steinkoliken. Ich verfuhr an meinem Gichtkranken mit Urathiasis. Jedoch habe ich wiederholt Gichtkranke mit Steinkoliken gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der im Mecha- nismus so differenten Krankheitsbilder suchen wollen, so können wir es in der Tatsache finden, daß beide Erkrankungen sowohl die Gicht als auch die Uracie mit Steinbildung. In dem Falle der Gicht wirkt sich die Störung in einer Minderung einer besonders empfindlichen Partiarfunktion der Niere, die wir in der Harnsäureausscheidung erblicken aus. In dem anderen Falle der Uracie, sehen wir als Folge der nervösen Störung eine anfallsweise Fixierung der Harnreaktion nach der sauren Seite auftreten. Beiden Krankheitsbildern ist gemeinsam die Störung von Partiarfunktionen der Niere, welche ursächlich vom vegetativen Nervensystem aus beeinflußt werden. Es wäre verständlich, wenn sich diese vegetative Partiarfunktion ausdrücken würde, daß unter solchen Störungen der anderen Partiarfunktion die Harnsäure zu konzentrieren als auch Verhältnissen sowohl die Fähigkeit der Harnsäure zu konzentrieren als auch die Fähigkeit, einen sauren Urin zu bereiten von den gleichen nervösen Organen aus bei demselben findet sich ebenso wie die Phosphaturie, bei vegetativ stig

Klinische  
Symptome

Die Uracie und die klinischen Symptome der Uracie werden meistens nicht beachtet, da sie nicht so sehr in Erscheinung treten, wie die Phosphaturie, die durch den milchig aussehenden Harn die Patienten erschrickt. Hier wie dort können die Symptome einer Steinkolik auftreten ohne daß Steine voranden sind. Gerade bei der Uracie beobachtet man nicht allzu selten, daß die Krystalle der freien Harnsäure durch kleine Schleimhautverletzungen reflexisch einen Ureterkrampf auslösen. Die gleichzeitige Ausscheidung von geringen Mengen roter Blutkörperchen wird dann meistens im Sinne einer richtigen Steinkolik gewertet.

Mit zu den gebräuchlichsten Redensarten des Arztes gehört es, daß er dem Patienten sagt: „Sie haben zuviel Harnsäure im Harn und dürfen deshalb kein Fleisch essen.“ Die Unsinngigkeit aus dem Ausfallen von freier Harnsäure und auch von Natriumurat auf einen übermäßigen Fleischgenuß schließen zu wollen, ist nach den vorherigen Ausführungen offensichtlich. Das Ausfallen von freier Harnsäure und des Uratsedimentes richtet sich zum kleinsten Teil nach dem Angebot an Purinen, sondern hängt von dem kolloidalen Zustand und der Acidität des Harnes ab. Es mag zugegeben sein, daß eine übermäßige Zufuhr von Purinbildnern bei Personen die zur Uracie und zur Uratsäurebildung neigen, das betreffende Sediment verstärken kann. Die primäre Ursache aber liegt niemals in einer übermäßigen Zufuhr von Harnsäurebildnern. Das Verbot einer Fleischkost hat bei diesen Kranken aber trotzdem eine gewisse Berechtigung, da bei Fleischkost durch den Schwefelgehalt des Fleisches der Harn sauer wird. Die Umstellung auf eine vegetarische Nahrung hat nicht den Sinn die Harnsäurebildner fernzuhalten, sondern die Harnreaktion zu ändern. Als besonders diätetisches Verfahren empfiehlt Hindhead<sup>24</sup> eine Kartoffeldiät, welche dem Harn ein besonderes Lösungsvermögen für harnsaure



Salze geben soll. Inwieweit diese Beobachtung richtig ist, bedarf der Nachprüfung. In diesem Sinn ist bei der Uricurie, im Gegensatz zur Gicht, die Gabe von alkalischen Wassern angezeigt. Fachinger enthält 4,8 g Natrium bicarbonicum im Liter, Vichy-Celestin 7,3 g Natrium bicarbonicum. Von anderen alkalischen Wassern ist Gießhübler und Bülmer zu nennen. Außer diesen Wassern kann man kleine Gaben von Kohlensäurem Natron oder von citronensauren Salzen (Sandowsche Salze) anwenden. Uricidin ist, wie wir bereits besprochen haben, kein Mittel für die Gicht, aber ein sehr gutes Mittel, um bei der Uricurie die Sauerung des Harns zu mindern. Alle diese Mittel haben in erster Linie, wie die vegetarische Kost, nicht den Zweck, die Harnsäure in Lösung zu bringen, sondern die abnorm saure Reaktion des Urins nach der alkalischen Seite zu drängen. Allen Patienten, die zur Uricurie neigen oder die bereits Uratsteine haben, ist stets eine reichliche Durchspülung des Körpers mit Wasser oder den oben genannten Mineralwassern anzurufen. C. v. Noorden<sup>25</sup>, der gegen die Uricurie die Gabe von Kohlensäurem Kalk empfohlen hat, weist mit Recht darauf hin, daß man sich hüten muß, den Harn zu alkalisch zu machen, da sonst an Stelle der Uricurie das Gegenteil, die Phosphaturie, eintritt und unter Umständen ebenfalls zur Konkrementbildung Veranlassung gibt.

Es bedarf wohl keines besonderen Hinweises, daß eine Atophanverordnung bei einer Uricurie widersinnig wäre, da das Atophan die Harnsäureausscheidung erhöht und bei einer vorhandenen Neigung zum Ausfallen von freier Harnsäure diesen Zustand nur verstärken würde.

e Oxalurie

Unter der Bezeichnung Oxalurie wurde nach den Beobachtungen von Prout<sup>26</sup>, Golding Bird<sup>27</sup>, Cantani<sup>28</sup> und anderen ein besonderes Krankheitsbild angenommen, das trotz der Fülle der Symptome keine Krankheitseinheit bildet. Wenn wir trotzdem der Oxalurie einen besonderen Abschnitt widmen, so geschieht dies nicht, um ein geschlossenes Krankheitsbild und seine Entstehungsweise zu skizzieren, sondern lediglich um die bei allen Menschen vorkommende Ausscheidung von oxalsaurem Kalk in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung zu erklären. Es ist verwunderlich, daß eine Substanz, wie die Oxalsäure, welche im Reagensglas durch oxydierende Agenzien leicht verbrannt wird, im intermediären Stoffwechsel nicht verbrannt werden kann. Darin stimmen wohl alle neueren Untersuchungen überein (Pohl<sup>29</sup>, Faust<sup>30</sup>), daß Oxalsäure durch die normalen Fermente des intermediären Stoffwechsels nicht angreifbar ist.

Der menschliche Harn enthält normalerweise bei gewöhnlicher Ernährung als Tagesmenge zwischen 15 und 20 mg Oxalsäure oder Oxalate. Die charakteristischen, stark lichtbrechenden Krystalle (Briefkuvertform) von oxalsaurem Kalk,



lassen sofort die Gegenwart von Oxalaten im Mikroskop erkennen. Es können aber beträchtliche Mengen Oxalate in Lösung sein, ohne daß ein charakteristisches Sediment entsteht. Wir unterscheiden hinsichtlich der Herkunft der Oxalate eine exogen zugeführte und eine endogen entstehende Oxalsäure. Der exogene Anteil überwiegt bei weitem den endogenen Anteil. Im wesentlichen

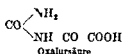
late sind zwei Momente von Bedeutung. Die Resorption ist um so günstiger, je weniger Calciumsalze die Nahrung enthält, da sonst im Magen-Darm-Kanal Ca-Oxalat bereits entsteht und nur zum kleinsten Teil resorbiert und zum größten Teil durch Bakterieneinwirkung im Darm zu Kohlensäure und Wasser ver-

# Sediment und Ste nbildungen

brannt wird. Das zweite Moment ist der Salzsauregehalt des Magensaftes, wo durch die Oxalate erst in Lösung gebracht werden. Es ist begreiflich, daß bei dem starken physiologischen Wechsel bei jeder Variante die für die Resorption in Frage kommen die Angaben über die Oxalsäureausscheidung stark differieren. Der größte Teil der aufgenommenen Oxalate wird durch die Darmbakterien zer setzt (Klemperer und Tritschler<sup>31</sup>), andererseits kann aber im Darm nicht nur eine bakterielle Oxalsäurezerstörung stattfinden, sondern es können unter gewissen Verhältnissen auch durch Fäulniswirkung von Mikroorganismen aus Nahrungsstoffen Oxalate entstehen. De Sandro<sup>3</sup> konnte aus Kot ein Bacterium züchten, das aus verschiedenen Kohlenhydraten (Kartoffeln, Kasten, Leguminosen) Oxalate bilden kann (Bacterium oxalatigenum). Daß derartige Bakterien unter Um standen auch beim Menschen vorkommen können, ist wahrscheinlich, sonst wäre ein Befund (1246 mg Oxalatausscheidung bei oxalatfreier Kost) wie ihn Rosen berg<sup>22</sup> in einigen Fällen von Enteritis erheben konnte, nicht erklärlich. Eine besonders interessante Art der Oxalsäurebildung beschreibt Furbringer<sup>34</sup> bei einem Diabetiker, der an einer reichlich Oxalatkrystalle im Harnorrhagischen Sputum Aspergillus gefunden ist, wobei die durch Aspergillus hervorgerufene Oxalatausscheidung eine ähnliche Quote der Oxalsäure abgibt, wie die bei Typhus abdominalis auf die endogene Quote der Zellabbau durchschnittlich 9 mg. Als Vorstufe dieser intermediären Stoffwechsel durch Zellabbau kommen Kohlenhydrate, Fette und Kernsub stanzen nicht in Betracht. Die Annahme, daß aus einem Purinring Oxalsäure im intermediären Stoffwechsel entstehen könne, ist irrig (Luthje<sup>36</sup> Mohr und Salomon<sup>37</sup>).

Die Untersuchungen der verschiedensten Autoren (Klemperer und Tritschler<sup>31</sup>, Lommel<sup>38</sup>, Mohr und Salomon<sup>37</sup>, Lichtwitz und Thorner<sup>39</sup>) haben die Abstammung der endogen entstehenden Oxalsäure von dem Abbau des Bindegewebes wahrscheinlich gemacht. Klemperer und Tritschler<sup>31</sup> haben eine Entstehung derselben aus dem Glykokoll vermutet. Aus dem Gly kokoll dieser Gewebe wird zum Teil Oxalsäure, Merkwürdigerweise konnten Lichtwitz und Thorner<sup>39</sup> im Gegensatz zu Klemperer und Tritschler<sup>31</sup> durch Glykokollverfütterung keine Oxalsäureausscheidung erzielen, jedoch ein deutliches altes Beobachtung, daß durch Leim die Oxalsäureausscheidung ver mehrt wird bestätigen. Die Angabe, daß aus Kreatin und Kreatinin Oxalsäure entsteht (Kühne<sup>40</sup>, Klemperer und Tritschler<sup>31</sup>), ist nicht bestätigt worden. Mehrere Untersuchungen von Lichtwitz und Thorner<sup>39</sup> sowie die älteren Stoff wechselluntersuchungen von G. Meißner<sup>41</sup> und C. Voit<sup>42</sup> zeigen, daß Kreatin und kreatinreiche Organe (Vogelfleisch) keine Vermehrung der Oxalsäure aus scheidung verursachen. Bisher ist mit Wahrscheinlichkeit nur gezeigt, daß die endogene Oxalsäure aus Leim und aus Bindegewebe ibstant entsteht. In krank haften Zuständen wurde bei Ikterus eine Vermehrung der Oxalatausscheidung beobachtet (Mohr und Salomon<sup>37</sup>, Lichtwitz und Thorner<sup>39</sup>). Es ist eher wahr scheinlich, daß gewisse Mengen von Oxalaten den Körper durch die Niere abgebaut und bei Verschluss der Galle auf den Weg durch die Niere angewiesen sind. Die immer wiederkehrende Angabe, daß bei endogenen Stoffwechselstörungen wie Gicht und Diabetes sehr häufig eine vermehrte Oxalsäurebildung stattfindet

ist nicht richtig. Vermehrtes Ausfallen von Oxalaten darf nicht als vermehrte Oxalsäureausscheidung gedeutet werden. Zu erwähnen ist noch, daß Schunk<sup>42</sup> im Harn eine Verbindung der Oxalsäure mit Harnstoff, die Oxalursäure, gefunden



hat, die der Menge nach praktisch ohne Bedeutung ist. Es ist zweifelhaft, ob diese Substanz überhaupt ein intermediäres Produkt ist, oder ob sie sich erst bei der Darstellung der Oxalsäure aus dem Harn bildet.

Die Sedimentbildung von Ca-Oxalat in Form von Oktaedern (Briefkuvertformen) kann im sauren, alkalischen und neutralen Harn erfolgen. Jeder Harn ist in bezug auf seinen Oxalatgehalt übersättigt. Umber<sup>44</sup> beobachtete einen Harn, der 68mal soviel Oxalate enthielt als der wässrigen Löslichkeit entspricht. Außer dem Sediment sind immer noch beträchtliche Mengen von Oxalat in Lösung. Klemperer und Tritschler<sup>31</sup> glauben, den Magnesiumgehalt des Harns für die abnorme Löslichkeit der Oxalate heranziehen zu können. Lichtwitz<sup>45</sup> widerspricht diesen Angaben, indem er auf Beobachtungen hinweist (Umber<sup>44</sup>), aus denen hervorgeht, daß so große Mengen von Oxalaten in Lösung gehalten werden können, daß die Erklärung von Klemperer und Tritschler<sup>31</sup> nicht ausreicht. Magnesiumsalze können wohl in gewissen Grenzen die Oxalurie unterdrücken (Absättigung der Magensalzsaure), sie können aber die Löslichkeit im Harn nicht vermehren. Nach Lichtwitz<sup>45</sup> ist für das Ausfallen des Sedimentes von oxalsäurem Calcium in gleicher Weise wie für das Ausfallen des Phosphatsedimentes und der freien Harnsäure der kolloidale Zustand des Harns maßgebend.

Wie eingangs bemerkt, ist die Oxalurie als klinisches Bild keine einheitliche Erkrankung. Oxalatkristalle können bei Gesunden und bei Kranken mit den verschiedensten Störungen sich finden. Oxalatsediment wird nur dann pathognomonisch, wenn gleichzeitig mit einem starken Oxalatsediment die Symptome einer Urolithiasis vorhanden sind. Nur in solchen Fällen ist eine Therapie angezeigt, welche darauf ausgeht, die exogene Zufuhr an Oxalatvorstufen nach Möglichkeit zu beschränken. Aus folgender Tabelle, die den Gehalt der verschiedenen Gemüse an Oxalsäure enthält, kann man auch eine geeignete Kost zusammenstellen.

Die Werte der folgenden Tabelle sind der von Minkowski mitgeteilten Zusammenstellung von Esbach entnommen.

### I Verboten

Nahrungsmittel, die reich an Oxalsäure sind und in größeren Mengen genossen werden

|              | 1000 g enthalten<br>Oxalsäure in g |                  | 1000 g enthalten<br>Oxalsäure in g        |
|--------------|------------------------------------|------------------|---|
| Sauerampfer  | 36                                 | Rosenkohl        | 0 0°                                      |
| Spinat       | 3 9                                | Fench getrocknet | 10  |
| Rhabarber    | 24                                 | Stachelbeeren    | 0 13                                      |
| Rote Rüben   | 04                                 | Pflaumen         | 0 1°                                      |
| Kartoffeln   | 04                                 | Erdbeeren        | 0 06                                      |
| Bohnen       | 03                                 | Kakao            | 45  |
| Grüne Bohnen | 0°                                 | Schwarzer Tee    | 37  |
| Endivien     | 01                                 | Schokolade       | 09  |
| Tomaten      | 0 05                               | Leim             | unbekannt enthält<br>Oxalsäure in kleiner |
| Sellerie     | 0 0°                               |                  |   |

## II In mäßiger Menge erlaubt

Nahrungsmittel, die Oxalsäure in geringer Menge enthalten

|         | 1000 g enthalten<br>Oxalsäure in g |
|---------|------------------------------------|
| Brot    | 0,047                              |
| Mehle   | 0—0,17                             |
| Kresse  | Spuren                             |
| Äpfel   | Spuren                             |
| Thymus  | 0,011—0,023                        |
| Leber   | 0,006—0,011                        |
| Milz    | 0,018                              |
| Lunge   | 0,011                              |
| Muskeln | Spuren                             |
| Kaffee  | 0,1                                |

## III Erlaubt

Nahrungsmittel deren Oxalsäuregehalt zweifelhaft ist oder die frei von präformierter Oxalsäure und Oxalsäurebildnern sind

## a) Oxalsäuregehalt zweifelhaft

Linzen Erbsen Reis Weißkohl Blumenkohl grüne Erbsen, weiße Rüben, Spargel, Gurken Pilze Zwiebeln Lauch Lattich Birnen, Aprikosen, Pflaumen, Weintrauben Melonen

## b) Frei von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern

Fette, Kohlenhydrate Milch Käse, Eier

Sind abnorme Bakterien im Darms, die eine Oxalsäuregärung aus kohlenhydrathaltigen Nahrungsmitteln verursachen, so muß man Kohlenhydrate vermeiden und die Bakterienflora im Darm mit entsprechenden Bakterienpräparaten umzustimmen suchen. Besonders geeignet erscheint nach v. Noorden<sup>48</sup> die Darreichung von Calciumcarbonat (*Calcarea carbonica*) in Mengen von 3 × 1 g nach den Hauptmahlzeiten um die Ausscheidung von Calciumoxalat zu unterdrücken.

schnitten der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Die Darreichung des Calciumcarbonats ist aus diesen Gründen der Verordnung anderer alkalischer Salze oder

vielen Urinen von Harnsteinkranken finden wir zwar ein kristallisiertes Sediment, das uns auf den Steimbildner hinweist, trotzdem dürfte der Mechanismus der Steinbildung und der Mechanismus des Ausfallens eines kristallisierten Sedimentes verschiedene Ursachen haben.

Die Anschauungen über die Steinbildung haben sich im Laufe der Jahrhunderte mit unseren Kenntnissen der anorganischen und organischen Chemie geändert. Die Tatsache, daß in der Natur Steinbildungen vorkommen die mit ihrer radiären Schichtung außerordentliche Ähnlichkeit mit den Harnsteinen

haben (Achat, Brunnensteine), hat schon frühzeitig die Vermutung aufkommen lassen, daß die radiäre Schichtung der anorganischen Materie durch eine organische Grundsubstanz hervorgerufen sei. Bereits Hippokrates sah in dem Schleim der Niere und der Harnwege das organische Gerüst des Steins. Die Wichtigkeit der Grundsubstanz für die Entstehung des Steines ist von den verschiedenen Untersuchern Jahrhunderte hindurch aufrechterhalten worden. Meckel von Hemsbach<sup>47</sup> (1846) nahm diese überkommenen Vorstellungen auf, indem er annahm, daß die Harnsteinbildung von einem katarrhalisch stagnierenden, sauren Schleim abhängt, der sich mit dem jeweils vorhandenen Steinmaterial inkrustiert. Wilhelm Ebstein<sup>48</sup> sah nicht nur in den Harn

stein haben wir bereits bei der Besprechung der Uricurie erwähnt. Zweifellos hat die Auffassung Ebsteins, daß eine Gerüstsubstanz für jeden Stein Voraussetzung ist, in den meisten Fällen Gültigkeit, wengleich Aschoff und seine Schule zu zeigen versucht haben, daß auch eine Steinbildung ohne Gerüstsubstanz möglich ist. Allerdings ist die Ansicht Ebsteins, daß der Steinbildung das Ausfallen einer spezifischen Gerüstsubstanz, die im normalen Harn nicht vorhanden sei, vorausgehen müsse, nicht richtig. Nachdem heute das Wesen der Krystallisation, und zwar der Krystallisation aus unreinen Lösungen einheitlich dadurch erklärt wird, daß das Auftreten von Krystallen durch Entstehung neuer Oberflächen, an denen eine Adsorption vor sich geht, zustande kommt, ist es nur ein Streit um morphologische Begriffe, der von der Freiburger Schule geführt wird. Liegt ein Gemisch mehrerer adsorbierbarer Stoffe vor, so wird derjenige an der Oberfläche sich anreichern, der die Oberflächenspannung am stärksten herabsetzt. Jede Steinbildung hat ihre Entstehung solchen adsorbierenden Oberflächen zu verdanken. Ob diese Oberfläche nun durch ein morphologisch sichtbares Gebilde oder durch ultramikroskopische Kolloidteilchen dargestellt wird, ist für die Tatsache der Steinbildung gleichgültig. Im normalen Harn sind eine ganze Reihe von Kolloidteilchen vorhanden, so daß die verschiedensten an ihrer Oberfläche suchen und in feinsterverteilterm Zustande vorhanden sind und daß unter normalen Verhältnissen bereits eine Kolloidfällung eintreten kann. Die Nubeculabildung ist, wie bereits

Substanzen auskrystallisieren und mit dem Harnstrom ausgeschieden werden kann, aber auch der Fall eintreten, daß die durch das Ausflocken des Kolloids hervorgerufene Veränderung der Oberflächenspannung des Harns, ein Haften bleiben des ausgeflockten Kolloids an der Wand der ableitenden Harnwege zur Folge hat. In diese als Kern wirkende Kolloidfällung diffundiert der vorbeigleitende Harnstrom hinein und führt je nach dem Zustande des Harns zum Auskrystallisieren einer in übersättigter Lösung vorhandene Substanz, wobei noch die jeweilige Reaktion für die Art der auskrystallisierenden Substanz entscheidend ist. Gleichzeitig gibt diese nunmehr zum Steinkern gewordene Kolloid

flockung Veranlassung daß neues kommt und wiederum Harn in d diffundiert und Krystalle absetzt allmählich ein Gebilde entsteht d Kolloidabsetzung anzeigt und in sen dem krystallisierenden Steinbildner eine konzentrische Schichtung haben und nicht durch steinbildendes Material gehartet werden. Derartige Eiweißsteine hat Morawitz<sup>49</sup> beschrieben. Thannhauser und Krauß<sup>50</sup> konnten solche konzentrisch geschichtete Eiweißkoagula bei einem Kranken mit Bence Jones'scher Albuminurie beobachten.

Lichtwitz<sup>51</sup> weist darauf hin daß durch die Ausflockung normaler Harnkolloide

Harn an der Wand

flüssigkeit an der umgebenden Ureterenwand konnte allein schon das Haften bleiben von Krystallen an der Wand erklären und dadurch zur Steinbildung führen. Nach Beneke<sup>51</sup> und Uitzmann<sup>51</sup> sollen die meisten Harnsäuresteine durch Haftenbleiben eines Harnsäurekrystalls an der Ureterenwand entstehen. Aschoff und Kleinschmidt bezeichnen diese beiden Entstehungsmechanismen von Harnsteinen als primäre Steinbildung. Als sekundäre Steinbildung sehen diese Autoren einen Vorgang an bei dem harnfremde Stoffe eine Oberfläche erzeugen an der die Versteinerung vor sich geht. Hierher gehören Fibringerinnsel, Blutkoagula, abgestoßene entzündliche Schleimhautpartikel, Bakterienhaufen und Fremdkörper. Auch entzündliche oder nekrotische Veränderung der Auskleidung der Harnwege bildet eine neue und in gewissem Sinne als fremd zu bezeichnende Oberfläche zur sekundären Steinbildung. In interessanten Versuchen erzeugt Schade<sup>52</sup> mit Salzsuspensionen in Blutplasma Lösung Steine wobei Fibrin ausfällt und steinbildendes Material fixiert wird. Schade sieht das Zustandekommen des konzentrischen Wachsens der Steine auf diese Weise vor sich gehen. Bei dieser Art der sekundären Steinbildung der das Ausflocken vorausgehen muß ist weder das Krystalloid noch das Kolloid formbestimmend. Beide werden gleichzeitig nach dem gleichen Gesetze durch Oberflächenwirkung festgehalten. Wo auch immer in Körperflüssigkeiten oder in Organen eine Steinbildung oder eine pathologische Verkalkung vor sich geht muß vorher eine Kolloidfällung oder eine Änderung der normalen physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Substrates vorausgegangen sein. Lichtwitz<sup>53</sup> weist darauf hin daß Verkasung hyaline

g bei der Verfettung ihrem Wesen nach

In diesen Substraten ist der schützende übersättigten Lösungen haben verloren

gegangen und es entstehen Lösungsbedingungen die den Löslichkeitsverhältnissen in Wasser sehr ähnlich werden. Eine übersättigte Lösung wird an dem

von neuem Sediment absetzen. Wenn wir nochmals die von Aschoff und seiner Schule herausgearbeiteten Unterschiede zwischen primärer und sekundärer Steinbildung näher präzisieren wollen so ist unter primärer Steinbildung eine Steinbildung zu verstehen die das Entstehen eines Steines im klaren Harn zum Ausdruck bringt. Hierher gehören die Harnsteine welche gleichzeitig mit einer Uräemie, Phosphaturie und Oxalurie entstehen. Die sekundäre Steinbildung hat eine harnfremde Oberfläche zur Voraussetzung. Unter den Begriff der harn

fremden Oberflächen fällt auch die entzündlich veränderte Ureterenwand. Der Unterschied zwischen beiden Steinbildungen scheint uns kein prinzipieller,

hervorgehoben wird

ich, daß Harnsteine nicht immer  
Je nach der Acidität des Harns  
at, einmal Phosphat und auch

Oxalat zum Ausrystallisieren kommen. Die strenge Unterscheidung von Aschoff und Kleinschmidt, daß Steine, die der Entzündung der ableitenden Harnwege ihre Entstehung verdanken, harnsaurer Ammoniak, phosphorsaurer Ammoniakmagnesia sowie Kalksalze enthalten, während die nicht entzündlichen Steine im wesentlichen von einem Steinbildner, dessen Entstehung auf einen abnormen Zustand des Harns zurückzuführen ist, aufgebaut werden, ist wohl in sehr vielen Fällen aber durchaus nicht in allen Fällen richtig.

Die Beziehungen, welche die im vorigen Abschnitt abgehandelten kristallisierten Sedimente zur Steinbildung haben, sind nach diesen Ausführungen sehr lockere. Die geschichteten Steine haben gar keine Beziehungen zu den Zuständen, bei denen kristallisierte Sedimente ausgeschieden werden. Sie können in den verschiedenen Schichten je nach der Konzentration und Reaktion des Harns verschiedene Steinbildner aufweisen. Lediglich bei den primären Harnsteinen ist aus den ätiologischen Zusammenhängen mit den kristallisierten Harnsedimenten ein charakteristisches Sediment zu erwarten.

Kristallisierte Sedimente können nur dann zum Steinbildner werden, wenn Kristalle in den ableitenden Harnwegen haften bleiben. Die so entstehenden Steine zeigen keine Struktur, sie sind zusammengeklumpte Kristallaggregate.

Zu den Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen ist auch der Harnsaureinfarkt des Neugeborenen zu rechnen. Hierbei handelt es sich um Einlagerungen gefärbter Ammoniumuratkristalle (es dürfte auch wohl reichlich Harnsaure unter diesen Kristallen sein) in die Sammelrohren und Ductus papillares. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist diese Abscheidung von Harnsaure und Uratkristallen in den Sammelrohren, die in den ableitenden Harnwegen zu finden sind, beim Neugeborenen der erstmals sezernierten Urins zurückzuführen.

Die erweißartigen Substanzen enthalten, die mit den Harnkolloiden flocken und so zur Konkrementbildung führen, sei es, daß der Urin abnorm lange in der Niere stagniert und so eine Sedimentbildung schon innerhalb der Harnwege statthat, so muß man den Harnsaureinfarkt des Neugeborenen nicht unter die Störungen des Purinstoffwechsels rechnen, sondern ihn den Steinbildungen zuzählen. Spricht doch schon die gelbe Farbe der Urate und der Harnsaure in diesen Ablagerungen dafür, daß sie aus Harnflüssigkeit ausgefallen sind. Trotzdem findet man in der Literatur (Aschoff<sup>54</sup>) den Harnsaureinfarkt des Neugeborenen in einer Rubrik mit den gichtischen Ablagerungen von Natriumurat in der Niere Gichtkranker abgehandelt. Das Natriumurat in der Niere Gichtkranker kristallisiert aus dem Blute an nekrotischem Nierenparenchym aus und ist irgendeinem anderen Tophus im Organismus dem Entstehungsmechanismus nach gleichzusetzen. Der Harnsaureinfarkt fällt aus dem bereits sezernierten Harn in den Sammelrohren aus. Die freie Harnsaure und alle Urate, die aus dem Harn ausfallen, reißen gelben Farbstoff mit Urate, die aus der Blutflüssigkeit auskristallisieren, sind im Gegensatz hierzu immer kreidig weiß. Schon dieser Unterschied in der Farbe mußte den Beobachtern aufgefallen sein und auf den

Harnsaure  
infarkt der Neu-  
geborenen

prinzipiellen Unterschied zwischen Harnsäureinfarkt des Neugeborenen und

gesammelt und ein neuer beschrieben Xanthin kommt im Urin nur in mäßiger Menge vor Die beobachteten Xanthinsteine waren immer mit Harnsäure gemischt

Sogenannte Indigosteine sind in der Regel Urat und Phosphatsteine die Indican in geringen Spuren enthalten das sich an der Oberfläche zu Indigo oxydiert hat

Cholesterin und Cholesterin Fett Steine können bei Eiterungen und bei Einführung von Fremdkörpern und nachfolgender Fiterung in den ableitenden Harnwegen in sehr seltenen Fällen beobachtet werden (Kropp<sup>56</sup> Horbaczewski<sup>57</sup>)

Es kann in seltenen Fällen auch Cholesterin Fett Steine aus kohlensäurehaltigen Steinen geben

Beim Menschen sind sie sehr

selten und kommen wohl nur bei ausgesprochenen Vegetarianern vor Bemerkenswert ist daß die Calciumcarbonatsteine außerordentlich konsistent und hart sind

Die Art der Steinkolik ist vollständig unabhängig von der Natur des Steines welcher sie hervorruft Die Kolik ist lediglich die Folge einer Fremdkörperreizung der ableitenden Harnwege die sie oft begleitende Fiebererscheinung die Folge einer Harnstauung oder einer Sekundärinfektion der Harnwege Ein typischer Anfall tritt plötzlich mit wehenartig sich steigenden Schmerzen auf Der Schmerz kann bei Nierenbeckensteinen direkt in der Nierengegend lokalisiert bleiben bei Ureterensteinen strahlt er zur Blase hin bis in das Glied und den gleichseitigen Hoden aus Bei der Frau wird der ausstrahlende Schmerz bis in die Schamlippen hinein empfunden sehr oft hören wir von starken Schmerzen am Oberschenkel Diese Oberschenkelschmerzen entstehen durch den Nervus genito femoralis der hinter dem Ureter nach abwärts zieht und sich in den Nervus lumbosacralis und den Nervus spermaticus externus teilt Manchmal sind Oberschenkelschmerzen das Prodromalsymptom eines Steinanfalles Eine Nierensteinkolik kann mit schweren peritonealen Reizerscheinungen einhergehen Schon viele Laparotomien mit der Diagnose Peritonitis wurden ausgeführt wo nur eine Pyelitis oder eine Steinkolik die Ursache der peritonealen Reizerscheinung war So einfach ein typischer Anfall zu diagnostizieren ist so schwierig kann manchmal die Differentialdiagnose bei atypischen Anfällen sein Besonders bei Schmerzen auf der rechten Seite kann es unter Umständen sehr schwerfallen

unbeeinflusst Aber auch dieses Hilfsmittel versagt manchmal Man muß unbedingt in zweifelhaften Fällen die Pontgendignose zu Hilfe nehmen Die stärksten Schmerzen treten auf wenn der Stein vom Nierenbecken in den Ureter eintritt Eine zweite Stelle die dem passierenden Stein Schwierigkeiten macht ist die Stelle an der der Stein in den Harnleiter eintritt

gleitende Stein oft steckenbleibt ist das wichtigste Merkmal bei der





flüssigkeit beim Menschen auf Lackmus ist schwach alkalisch. Es wurden auch saure Gallen schon beobachtet. Die Reaktion der Gallen bei verschiedenen Tieren schwankt zwischen  $pH$  4,47—5,33 (Okada<sup>52</sup>). Die Farbe der Gallen

geben Zahlen an, die zwischen 500 und 1000 ccm pro 24 Stunden schwanken. Die abgemessenen Gallen beim Menschen sind zudem nicht als normale Gallen zu bezeichnen, so daß diese Zahlen nicht einwandfrei sind. Aus Tierversuchen hat man geschlossen, daß 3—30 g Galle pro Kilogramm Tier und 24 Stunden im Durchschnitt im Darm zu fließen. Die Gallen fließen in Grenzen von 10 bis 100 ccm pro 24 Stunden. Das Maximum der Gallenfließrate ist bei einer Eiweißnahrung (nach Loeb<sup>53</sup>)

Über die quantitative Zusammensetzung der Galle besitzen wir keine mit modernen Methoden durchgeführten Analysen. Diese Angaben sind

(Nach Freireichs)

|                       | (I)   | (II)  |
|-----------------------|-------|-------|
| Wasser                | 860,0 | 859,2 |
| Feste Stoffe          | 140,0 | 140,8 |
| Gallensaure Alkalien  | 2,0   | 91,4  |
| Schleim und Farbstoff | 25,6  | 29,8  |
| Cholesterin           | 1,6   | 0,6   |
| Fett                  | 3,0   | 9,0   |
| Anorganische Stoffe   | 6,5   | 7,7   |

(Nach Hammarsten)

|                       |         |         |         |
|-----------------------|---------|---------|---------|
| Feste Stoffe          | 95,000  | 35,060  | 25,400  |
| Wasser                | 974,800 | 964,740 | 974,600 |
| Schleim und Farbstoff | 5,230   | 4,290   | 5,150   |
| Gallensaure Alkalien  | 9,310   | 18,240  | 940     |
| Taucholeat            | 3,034   | 2,090   | 2,130   |
| Glykoleat             | 6,276   | 16,161  | 6,860   |
| Fettsäuren aus Seifen | 1,230   | 1,380   | 1,010   |
| Cholesterin           | 0,630   | 1,600   | 1,500   |
| Lecithin              | 0,000   | 0,574   | 0,550   |
| Fett                  | 0,000   | 0,936   | 0,610   |
| Lösliche Salze        | 80,0    | 6,760   | 7,200   |
| Unlösliche Salze      | 0,050   | 0,490   | 0,010   |

Die Gallenflüssigkeit ist eine kolloidale wässrige Lösung, die reichlich Schleimsubstanzen enthält. Die spezifischen Bestandteile der Galle sind die Gallensäuren und die Gallenfarbstoffe. In der menschlichen Galle sind die Gallensäuren im wesentlichen als glykoleat und taucholeat saure Alkalien vorhanden. Die Desoxycholsäure kommt gepaart mit Fettsäuren als Glykolein saure in der menschlichen Galle vor (Hammarsten<sup>51</sup>). Nach den Untersuchungen von Wieland<sup>52</sup> und seinen Mitarbeitern ist die Menge der Desoxycholsäure sehr beträchtlich. So kann ein Drittel und noch mehr der ausgeschiedenen Cholsäure betragen. Außer der Desoxycholsäure fand Wieland<sup>52</sup> noch in der

menschlichen Galle eine Gallensaure die früher nur in der Gansegalle gefunden wurde die sog. Chenodesoxycholsäure welche er Anthropodesoxycholsäure nennt (Wieland und Revere<sup>72</sup>). Aus diesem Grunde scheinen die oben angegebenen Analysen über den Gehalt der Galle an Gallensäuren nicht mehr zu treffend. Über den molekularen Aufbau der Gallensäuren und ihre Bedeutung für den Sterinstoffwechsel s. S. 510. In der Gallenflüssigkeit findet sich nur Cholesterin Cholesterinester fehlen (s. S. 503). An anderen Lipoiden sind Phosphatide besonders Lecithin vorhanden. Geringe Mengen von Neutralfett und von Seifen sowie geringe Mengen von Harnsäure Harnstoff und Atherschwefelsäuren sind in der Galle nachgewiesen. Auch einige Mineralbestandteile Chloride Ca Mg und Eisenphosphate sowie Spuren von Kupfer kommen in der Gallenflüssigkeit vor. Die Galle ist ein außerordentlich stabiles kolloidales System dessen besondere Eigentümlichkeiten hinsichtlich der lösenden Eigenschaften in dem gleichzeitigen Vorhandensein von Gallensäuren und Fettsäuren gelegen sein dürfte. Es ist von vornherein verständlich daß bei einem solchen Gemisch kolloidaler Stoffe die kolloidale Lösung nicht etwa dadurch aufgehoben wird daß einer der in Lösung befindlichen Stoffe in vermehrter Menge auftritt. Kommt es zum Auskrystallisieren eines Stoffes in der Galle so werden wohl ebenso hier vielleicht noch in viel stärkerem Maße als im Harn die Veränderungen im kolloidalen Zustande der Flüssigkeit maßgebend sein. Aus einem solchen Medium kann sich schwerlich ein reines Krystallisat abscheiden. Es wird immer durch Spuren von Schleim und Farbstoffen verunreinigt sein. Halten wir uns zunächst an die Einteilung von Aschoff so unterscheidet Aschoff drei größere Gruppen von Steinen:

1 Reine Cholesterinsteine meistens Solitärsteine die ohne Entzündung auftreten und nur wenigwegend metabolisch auf

2 Cholesterin Pigment infektioser Grundlage zustande kommen welche auf

3 Erdige Pigmentsteine die im wesentlichen Bilirubinkalk und wenig Cholesterin enthalten. Sie sollen vorwiegend statischen Ursprungs sein und durch Gallenstauung verschiedener Art entstehen.

Entzündung der Gallensteine Naunyn Seitdem sich Altmeister Naunyn<sup>74</sup> mit der Gallensteinbildung befaßte und

Gallensteine eine entzündliche Veränderung der Gallenflüssigkeit oder der Gallenblasenwand. Bei entzündlichen Veränderungen der Gallenwege kommt es zur Abscheidung einer eiweißreichen Galle die bei ihrer Eindickung in der Gallenblase zur Eiweißflockung (Bilirubin Kalk Eiweiß Flocke) Veranlassung gibt und dadurch einen Steinkern entstehen lassen kann an dem sich Cholesterin abscheidet. Auch die bakterielle Infektion der Gallenblase ohne Entzündung

wir durch die Untersuchungen von Schmieden und Rohde und von Berg<sup>76</sup> und vor allen Dingen durch die Untersuchungen von Lutkens<sup>77</sup> und Westphal<sup>78</sup> wissen daß der Oddischen Muskel hintangehal noch mehr Berechtigung. Es

stehung des Solitarsteines aus und zeigten daß diese Steine überhaupt keinen sichtbaren Steinkern haben sondern von einem leichten feinfasrigen Netz durchsetzt sind. Aschoff will für den Entstehungsmechanismus dieser Steine eine Stoffwechselstörung annehmen. Er glaubt daß die Solitarsteine bei einem übermäßigen Reichtum der Galle an Cholesterin zustande kommen. Die Störungen des Cholesterinstoffwechsels die zu einer cholesterinreichen Galle führen und nach Aschoff in einer Hypercholesterinämie zu suchen die hinwiederum durch einen vermehrten Anfall von Cholesterin das sich aus Fettdepots und zerfallen den roten Blutkörperchen herleiten konnte (Fettsucht Diabetes schwere Anämien Craviditat) zu suchen sei. Leider widerspricht aber diese Anschauung den tat-

Hypercholesterinämie Cholelithiasis festgestellt wurde spricht im Sinne einer Stoffwechselstörung. Als Hauptstütze der Aschoffschen Lehre gilt die Gallensteinbildung der Frauen im Gefolge der Gravidität. Hier spielen aber so viel andere Momente mit ich nenne nur Gallenstauung durch Krampf

aber aber wie dort dürfte die Steinbildung in der Gallenblase als eine der steinbildenden Materials zu den Seltenheiten gehören und nicht die Regel sein. Die These daß Gallensteine ohne Entzündung entstehen können hat Berechtigung wenn auch die Annahme daß eine Stoffwechselstörung dem nicht entzündlichen Gallenstein zugrunde liege in den meisten Fällen nicht aufrechterhalten werden kann. Aschoff erkennt an daß in der Mehrzahl die Gallensteine durch entzündliche Veränderungen der Gallenwege im Sinne Xanthin entstehen. Die skandinavischen Forscher Boysen<sup>80</sup> und Røvsing<sup>80</sup> wollen die Gallensteinbildung auf eine einheitliche Ursache zurückführen. Sie glauben daß bereits in den intrahepatischen Gallengängen kleine Pigmentkonglomerate sich bilden. Diese Pigmentarten umbilden fertiger Weise die

Die Ansicht Røvsings jedwede Pigmentfällung zurückzuführen ist wenig geeignet werden daß ein Gallen-entstandenen Pigmentkern bilden kann

menschlichen Galle eine Gallensaure, die früher nur in der Gansegalle gefunden wurde, die sog. Chenodesoxycholsäure, welche er Anthropodesoxycholsäure nennt (Wieland und Revere<sup>72</sup>). Aus diesem Grunde scheinen die oben angegebenen Analysen über den Gehalt der Galle an Gallensäuren nicht mehr zu treffend. Über den molekularen Aufbau der Gallensäuren und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel s. S. 510. In der Gallenflüssigkeit findet sich nur Cholesterin, Cholesterinester fehlen (s. S. 503). An anderen Lipoiden sind Phosphatide, besonders Lecithin, vorhanden. Geringe Mengen von Neutralfett und von Seifen sowie geringe Mengen von Harnsäure, Harnstoff und Atherschwefelsäuren sind in der Galle nachgewiesen. Auch einige Mineralbestandteile, Chloride Ca, Mg und Eisenphosphate sowie Spuren von Kupfer kommen in der Gallenflüssigkeit vor. Die Galle ist ein außerordentlich stabiles kolloidales System, dessen besondere Eigentümlichkeiten hinsichtlich der losenden Eigenschaften in dem gleichzeitigen Vorhandensein von Gallensäuren und Fettsäuren gelegen sein dürfte. Es ist von vornherein verständlich, daß bei einem solchen Gemisch kolloidaler Stoffe die kolloidale Lösung nicht etwa dadurch aufgehoben wird, daß einer der in Lösung befindlichen Stoffe in vermehrter Menge auftritt. Kommt es zum Auskrystallisieren eines Stoffes in der Galle, so werden wohl ebenso hier vielleicht noch in viel stärkerem Maße als im Harn, die Veränderungen im kolloidalen Zustande der Flüssigkeit maßgebend sein. Aus einem solchen Medium kann sich schwerlich ein reines Krystallisat abscheiden. Es wird immer durch Spuren von Schleim und Farbstoffen verunreinigt sein. Halten wir uns zunächst an die Einteilung von Aschoff, so unterscheidet Aschoff drei größere Gruppen von Steinen:

1 Reine Cholesterinsteine, meistens Solitarsteine, die ohne Entzündung auftreten und nur ein ganz zartes Eiweißgerüst aufzeigen. Sie sollen vorwiegend metabolisch auf Grund einer Stoffwechselstörung entstehen.

2 Cholesterin Pigment Kalk Steine mit dichtem Eiweißgerüst, welche auf infektiöser Grundlage zustande kommen.

3 Erdige Pigmentsteine, die im wesentlichen Bilirubin kalk und wenig Cholesterin enthalten. Sie sollen vorwiegend statischen Ursprunges sein und durch Gallenstauung verschiedener Art entstehen.

Entstehung der Gallensteine nach Naudyn.

Gallenblasenwand. Bei entzündlichen Veränderungen der Gallenwege kommt es zur Abscheidung einer eiweißreichen Galle, die bei ihrer Eindickung in der Gallenblase zur Eiweißflockung (Bilirubin Kalk Eiweiß Flocke) Veranlassung gibt und dadurch einen Steinkern entstehen lassen kann, an dem sich Cholesterin abscheidet. Auch die bakterielle Infektion der Gallenblase, ohne Entzündung der Gallenwände, kann zur Niederschlagsbildung Veranlassung geben. Eine entzündliche Infektion der Gallenwände führt zur Bildung von Naudynschen

... läßt ... anung ... der Galle bei Behinderung des Abflusses nach dem Ductus cysticus. Nachdem wir durch die Untersuchungen von Schmieden und Rohde<sup>75</sup> und von John Rere<sup>76</sup> und vor allen Dingen durch die Untersuchungen von Lutkens<sup>77</sup> und ...

in der Gallenblase zu einer übermäßigen momentanen Eindickung der Galle führt die eine Zustandsänderung der kolloide und damit die Steinbildung zur Folge hat. Sehen wir doch sehr häufig daß vegetativ labile Personen Gallensteinträger sind. Der Oddische Muskel wird vom Vagus innerviert Naunyn<sup>71</sup> wollte die Ursache der Gallensteinbildung auf einen einheitlichen Nenner bringen der Stauung und Entzündung heißt. Mit dieser Formulierung war seine Lehre angreifbar. Zunächst waren es Aschoff und Baczmeister die zeigen konnten daß die Entstehung der Gallensteine aus einer einheitlichen Ursache sowohl der Gestalt der Steine als auch dem Mechanismus der Steinbildung nach nicht in allen Teilen gerecht wird. Aschoff und seine Schüler gingen von der Entstehung des Solitarsteines aus und zeigten daß diese Steine überhaupt keinen sichtbaren Steinkern haben sondern von einem leichten feinfasrigen Netz durchsetzt sind. Aschoff will für den Entstehungsmechanismus dieser Steine eine Stoffwechselstörung annehmen. Er glaubt daß die Solitarsteine bei einem übermäßigen Reichtum der Galle an Cholesterin zustande kommen. Die Störungen des Cholesterinstoffwechsels die zu einer cholesterinreichen Galle führen sind nach Aschoff in einer Hypercholesterinämie das sich aus Fettdepots und zerfallen nach Aschoff in einer Hypercholesterinämie zu suchen die hinwiederum durch einen vermehrten Anfall von Cholesterin (Fettsucht Diabetes schwere Anämien den roten Blutkörperchen herleiten könne (Fettsucht Diabetes schwere Anämien Gravidität) zu suchen sei. Leider widerspricht aber diese Anschauung den tatsächlichen Befunden. Eine Hypercholesterinämie ist nur in den allerseltensten Fällen bei Gallensteinleiden gefunden worden. Die wenigsten Untersucher fanden eine Cholesterinanreicherung im Blute wobei noch nicht einmal berücksichtigt wurde ob das Cholesterin als Ester oder als freies Cholesterin sich anstaut. Lediglich eine Beobachtung von Schwenkenbacher<sup>72</sup> bei der neben Xanthomatose Hypercholesterinämie Cholelithiasis festgestellt wurde spricht im Sinne einer Stoffwechselstörung. Als Hauptstütze der Aschoffschen Lehre gilt die Gallensteinbildung der Frauen im Gefolge der Gravidität. Hier spielen aber so viel andere Momente mit ich nenne nur Gallenstauung durch Krampf zustände des Oddischen Muskels Veränderungen des kolloidalen Zustandes der Galle daß wir vorerst nicht ohne weiteres aus einer Hypercholesterinämie auf die Ursache der Steinbildung schließen dürfen. Zweifelloß wird es krank geben bei denen ein übermäßiges Angebot von Cholesterin zur Steinbildung führt. Es sei auf die Analogie der Uratsteinebildung bei Leukämien hingewiesen bei der ebenfalls ein übermäßiges Angebot von Purinen den Harnsäurestein entstehen läßt, aber hier wie dort dürfte die Steinbildung infolge übermäßigen Anfalls des steinbildenden Materials zu den Seltenheiten gehören und nicht die Regel sein. Die These daß Gallensteine ohne Entzündung entstehen können hat Berechtigung wenn auch die Annahme daß eine Stoffwechselstörung dem nicht entzündlichen Gallenstein zugrunde liege in den meisten Fällen nicht aufrechterhalten werden kann. Aschoff erkennt an daß in der Mehrzahl der Gallensteine durch entzündliche Veränderungen der Gallenwege im Sinne der Naunyns entstehen. Die skandinavischen Forscher Boysen<sup>80</sup> und Rovsing<sup>80</sup> wollen die Gallensteinbildung auf eine einheitliche Gallengängen kleine Pigmentkonglomerate sich bilden die in der Gallenblase sich sekundär zu den einzelnen Steinarten umbilden. Rovsing lehnt in unfreundlicher und durchaus ungerechtfertigter Weise die alten Naunynschen Arbeiten ab und bestreitet jedwede entzündliche Entstehungsart der Steine. Die Ansicht Rovsings jedwede Gallensteinbildung auf intrahepatische Pigmentfällung zurückzuführen ist zweifelloß unrichtig. Jedoch soll keineswegs geleugnet werden daß ein Gallenstein sich auch um einen intrahepatisch entstandenen Pigmentkern bilden kann.

Lichtwitz

Lichtwitz<sup>81</sup> rückt die physikalisch-chemischen Bedingungen der Gallenflussigkeit in der Gallenblase für die Entstehung der Gallensteine in den Vordergrund. Die Galle ist ein kompliziertes System von wasserunlöslichen Stoffen, die teils selbst kolloidal verteilt sind, teils durch andere Kolloide in Lösung gehalten werden. Dieses System ist von großer Stabilität. Alles, was die Stabilität vermindert oder vernichtet, führt zu Steinkernen. Solche Veränderungen können darstellen: Eiweißanreicherungen, Schwermetalle (Kupfer) wie auch Bakterienleiber und Bakteriensekrete, können zur Steinbildung führen. Auch die Zusammensetzung der Galle, insbesondere ihr Gehalt an den verschiedenen Gallensäuren, die die Löslichkeit des Cholesterins zum größten Teil bedingen, können für die Niederschlagsbildung in Frage kommen.

Rosenthal und Licht<sup>82</sup> weisen darauf hin, daß entzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand eine gesteigerte Resorption von Gallensäuren bewirken und dadurch eine Verschlechterung der Löslichkeit des Cholesterins und Bilirubin-kalkes herbeiführen können. Licht<sup>81</sup> und Rosenthal<sup>82</sup> haben Gallensäuren in der menschlichen Galle für schwer saure (Slyke, Rosenthal) nicht aber die anderen Gallensäuren vor allen Dingen nicht die Desoxycholsäure bestimmen kann.

Es ist ferner sehr wohl möglich, daß die Galle bereits in einem instabilen Zustand sezerniert wird (Ähnlichkeit mit dem Harn) und daß ein als pathologisch zu bezeichnender Sekretionsakt die Möglichkeit der Steinbildung eröffnet. Lichtwitz<sup>81</sup> glaubt, daß die Bildung eines instabilen Sekretes den Zwischenakt darstellt, der der Steinbildung durch Vitamin A freie Ernährung vorausgeht. Versuche von Fujimaki an Ratten, die Vitamin A frei ernährt wurden, ergaben Steinbildung sowohl in den ableitenden Nierenwegen als auch in der Galle. Die Rolle des Vitamin A für die Steinbildung ist noch vollständig ungeklärt. Sie dürfte aber mit der von Lichtwitz angegebenen Sekretionsstörung, die zur

h  
n  
id  
g

Wir sehen, daß die Gallensteinbildung ihrer Ursache nach auf die verschiedensten Dinge zurückgeführt werden kann und daß es unrichtig wäre, eine einheitliche Ursache für die Steinbildung anzunehmen. Es gibt Gallensteine, die ohne Infektion und ohne Entzündung der Gallenwege entstehen und lediglich durch Veränderung des physikalisch-chemischen Zustandes der Galle in der Gallenblase entstehen. Solche Veränderungen können durch entzündliche Veränderungen (Hepatitis) oder durch pathologische Veränderungen der galligen Zusammensetzung der Gallenflussigkeit bewirkt werden. Solche Veränderungen bewirken eine Veränderung des physikalisch-chemischen Milieus in der Gallenblase, zur Folge haben, wodurch die Stabilität der kolloidalen Lösung des Cholesterins und der Gallenpigmente gestört und zur Ausflockung geführt wird.

## Sediment und Steinbildungen

klinische Beurteilung der Gallensteinkrankheit ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß man eine Gallensteinbildung nicht durch eine solche Art des Steines von untergeordneter Bedeutung ausschlaggeben kann. Es sei hier nur noch die verschiedenste Art einer Gallensteinbildung erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte. Es sei hier nur noch die Unterscheidung der einzelnen Steinarten erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte. Es sei hier nur noch die Unterscheidung der einzelnen Steinarten erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte.

Die klinische Beurteilung der Gallensteinkrankheit ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß man eine Gallensteinbildung nicht durch eine solche Art des Steines von untergeordneter Bedeutung ausschlaggeben kann. Es sei hier nur noch die verschiedenste Art einer Gallensteinbildung erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte. Es sei hier nur noch die Unterscheidung der einzelnen Steinarten erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte.

Die klinische Beurteilung der Gallensteinkrankheit ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß man eine Gallensteinbildung nicht durch eine solche Art des Steines von untergeordneter Bedeutung ausschlaggeben kann. Es sei hier nur noch die verschiedenste Art einer Gallensteinbildung erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte. Es sei hier nur noch die Unterscheidung der einzelnen Steinarten erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte.

Die klinische Beurteilung der Gallensteinkrankheit ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß man eine Gallensteinbildung nicht durch eine solche Art des Steines von untergeordneter Bedeutung ausschlaggeben kann. Es sei hier nur noch die verschiedenste Art einer Gallensteinbildung erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte. Es sei hier nur noch die Unterscheidung der einzelnen Steinarten erwähnt, so daß ich nicht auf die Unterscheidung der einzelnen Steinarten eingehen möchte.



lassig ist. An meiner Klinik hat sich zur Auffüllung der Gallenblase am besten die intravenöse Einspritzung einer sehr verdünnten Tetrajodphenolphthaleinlösung bewährt. Seitdem wir diese Lösung in einer Verdünnung von 3,0—4,0/2000 langsam einfließen lassen, haben wir nie mehr irgendwelche unangenehme Zufälligkeiten erlebt. Bei Einspritzung konzentrierterer Lösungen treten oft Übelkeit und Erbrechen manchmal schockartige Erscheinungen auf. Die Anwendung von Jodatophan hat sich wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen (Jodschnupfen, Conjunctivitis) und der nicht ungiftigen Eigenschaften auf das Leberparenchym (Ikterus) nicht bewährt. Eine perorale Darreichung all dieser Präparate ist wegen der Unsicherheit der Füllung nicht zu empfehlen. Die intravenöse Gabe sehr verdünnter Tetrajodphenolphthaleinlösungen ist die Methode der Wahl. Wird eine Gallenblase nach intravenöser Auffüllung röntgenologisch nicht sichtbar, so ist dies in den meisten Fällen als pathologisches Zeichen zu verwerten. Bei Steinverschluß des Ductus cysticus und bei Schrumpfblasen gelingt die Auffüllung nicht. Auch die Darstellung der Gallenwege vom Duodenum aus ist versucht worden. Jedoch hat diese Methode bisher zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

## Therapie

Als Grundfrage für die Therapie der Gallensteine muß die Frage gelten, ob es möglich ist, die Cholesterinsteine oder Pigmentsteine in den abführenden Gallenwegen aufzulösen. Cholesterin ist in Öl löslich. Diese Tatsache hat schon seit alters her zu der Meinung geführt, daß man Gallensteine durch Öl in der Gallenblase auflösen könne. Auch heute ist die Ölkur in massiger Form (1/2 Liter täglich) von Kurpfuschern geübt, während die mildere Form der Ölkur (1 bis

in Lösung zu bringen, da das Öl niemals in die Galle ausgeschieden wird. Wenn trotzdem sehr viele Ärzte heute noch das Öl bei Gallensteinkranken anwenden, so geschieht dies aus der Erkenntnis, daß das Öl galletreibend wirkt. Man hofft durch den gesteigerten Gallenzufluß zum Darm kleinere Steine herauszuschwemmen. Es muß aber betont werden, daß wir bis heute kein Mittel kennen, das bereits abgeschiedene Gallensteine in der Gallenblase zu lösen imstande ist. Wir sind

so, sog. Cholagoga wurden von alters her

Die Wirkung dieser Arzneien dürfte aber im wesentlichen eine abführende sein und erst sekundär einen Gallenabfluß auslösen. Ätherische Öle, besonders Pfefferminzol, in verschiedener Gestalt am besten in Gestalt von Pfefferminztee wirken galletreibend. Der Pfefferminztee ist das angenehmste galletreibende Mittel. Die „verdauungsbefördernde“ Wirkung des Pfefferminzschnapses ist in romanischen Ländern besonders gebräuchlich. Man hat früher die Galle selbst als Cholagogum gegeben. Die durch Gallengaben selbst ausgeübte galletreibende Wirkung dürfte im wesentlichen durch die Gallensäuren hervorgerufen sein. Nach Untersuchungen von E. Neubauer<sup>55</sup> wirkt die Desoxycholsäure auf die Galleproduktion am kräftigsten. Die Präparate Agobolin, Felamin enthalten als wirksame Bestandteile Gallensäuren. Brugsch und Horst<sup>56</sup> wiesen auf die galletreibende Wirkung des Atophans hin. Es ist zu bemerken, daß alle sog. galletreibenden Mittel lediglich nach ihrer Einwirkung auf die Flüssigkeitsmenge der sezernierten Galle gewertet werden und gleichzeitige Bestimmungen der Gallenbestandteile infolge der experimentellen

liesem Grunde bleibt die galle  
 hoch problematisch Eine Reihe  
 Sinne einer vermehrten Galle  
 eines vermehrten Galleabflusses  
 (cholagogisch) Einen vermehrten Abfluß der Galle bewirken alle Abfuhrmittel  
 so auch das im Karlsbader und Mergentheimer Wasser vorhandene Magnesium

ein kleines Steinchen abgeht Es ist aber nicht möglich größere Steine und vor  
 allen Dingen gehaupte Gallensteine durch Hypophysin aus der Gallenblase aus  
 zutreiben

Die diätetische Beeinflussung der Gallenbildung kann sich nach unseren heutigen Kenntnissen lediglich auf die Darreichung einer cholesterinarmen Dietetik bei Gallenleiden  
 Nahrung beschränken Nach unseren Untersuchungen wird Cholesterin nur  
 ausgiebig resorbiert wenn gleichzeitig Fett gegeben wird Phytosterin soll  
 nach den Angaben von Schönheimer<sup>27</sup> kaum resorbiert werden Das  
 cholesterinreichste Nahrungsmittel ist das Fleisch und besonders die inneren

gar:  
 Die  
 Fünf  
 krank  
 Gall  
 das  
 Gall  
 fluß zu bekommen mit dem Wittepeptonreflex praktisch von dieser Eigenschaft  
 des Fleisches Gebrauch Die gegebene Diät bei Gallenkrankung ist eine fett  
 arme kohlenhydrat Fleisch Gemüse Kost Das Fett ist zu vermeiden weil zu  
 leicht bei größeren Fettmengen Verdauungsstörungen eintreten können die  
 sekundär einen ungünstigen Einfluß auf den Gallenzufluß zum Darm hervor  
 rufen konnten Dem Verbot von Fett scheint die therapeutische Gabe von  
 Olivenöl zu widersprechen Das Olivenöl wird nicht als Nahrungsmittel gegeben  
 und nur zum kleinen Teil verwertet es verläßt zum größten Teil ungespalten  
 sehr rasch den Körper und soll durch seine Abfuhrwirkung den Gallenzufluß  
 steigern

Die Brunnenkur in Karlsbad hat sich durch Jahrhunderte hindurch bewahrt  
 Eine theoretische Begründung warum eine Karlsbader Kur besser ist als die  
 einfache Gabe von künstlichem oder natürlichem Karlsbader Salz (1 Teelöffel

in Mergentheim ist besonders bei Kranken mit hartnäckiger Obstipation bei



Entzündliche Veränderungen in den Ausführungsgängen können ebenfalls die Steinbildung auslösen

Die Folge der Steinbildung ist die Pankreassteinkrankheit, die das Drüsenparenchym und die Drüsenbezirke, unter Umständen auch die Langerhans'schen Inseln, zerstört.

Oser<sup>97</sup> berichtet, daß trotzdem in 31% der Kranken mit Pankreassteinen sich gleichzeitig ein Diabetes entwickelt. Je nach der Lage des Konkrementes kann es auch zur Abflußbehinderung aus den Gallengängen und zum schweren Ikterus kommen. Eine Fettgewebsnekrose des Pankreas tritt durchaus nicht immer bei Pankreassteinen auf und dürfte nur dann zu erwarten sein, wenn die Abflußbehinderung eine vollständige und plotzliche ist. Über Pankreasfettgewebsnekrose s. S. 666. Das klinische Bild der Kolikanfälle bei Pankreassteinen ist dem der Gallensteine durchaus ähnlich. Manchmal können Schmerzen in der Mitte des Rückens und unter dem rechten und linken Rippenbogen einen differentialdiagnostischen Anhalt geben. Röntgenologisch sind Pankreassteine wegen ihres Kalkgehaltes darstellbar. Diese Eigenschaft dient am besten für die Differentialdiagnose.

Medikamentös kann man auf die Pankreassteine nicht einwirken. Bei sicher gestellter Diagnose ist ein chirurgischer Eingriff in jedem Falle indiziert, da derartige Kranke vor der Gefahr einer Pankreasfettgewebsnekrose stehen. Die Chirurgen können nicht oft genug darauf hingewiesen werden, bei jedem Fall von Gallensteinen auch das Pankreas nach Steinen abzutasten.

### Literaturverzeichnis.

1925 — Wohlgemuth, J Die Leber als sekretorisches Organ In Oppenheimer Handbuch der Biochemie, 2 Aufl, 4, S 603 1925

### Einzelarbeiten

(1) Sendtner Munch med Wschr 1898, Nr 40 — (2) Soetbeer Jb Kinderheilk 54, 1 (1901) — Soetbeer u Krieger Arch Kinderheilk 72, 553 (1902) — (3) Tobler Arch f exper Path 52, 116 (1904) — (4) Umber Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 1909 — (5) Lichtwitz, L Dtsch med Wschr 1910, H S Z 61, 117 (1909), 61, 144 (1910), 67, 102 (1911), 73, 215 (1913), 75, 215 (1915), 77, 215 (1917), 79, 215 (1919), 81, 215 (1921), 83, 215 (1923), 85, 215 (1925), 87, 215 (1927), 89, 215 (1929), 91, 215 (1931), 93, 215 (1933), 95, 215 (1935), 97, 215 (1937), 99, 215 (1939), 101, 215 (1941), 103, 215 (1943), 105, 215 (1945), 107, 215 (1947), 109, 215 (1949), 111, 215 (1951), 113, 215 (1953), 115, 215 (1955), 117, 215 (1957), 119, 215 (1959), 121, 215 (1961), 123, 215 (1963), 125, 215 (1965), 127, 215 (1967), 129, 215 (1969), 131, 215 (1971), 133, 215 (1973), 135, 215 (1975), 137, 215 (1977), 139, 215 (1979), 141, 215 (1981), 143, 215 (1983), 145, 215 (1985), 147, 215 (1987), 149, 215 (1989), 151, 215 (1991), 153, 215 (1993), 155, 215 (1995), 157, 215 (1997), 159, 215 (1999), 161, 215 (2001), 163, 215 (2003), 165, 215 (2005), 167, 215 (2007), 169, 215 (2009), 171, 215 (2011), 173, 215 (2013), 175, 215 (2015), 177, 215 (2017), 179, 215 (2019), 181, 215 (2021), 183, 215 (2023), 185, 215 (2025)

Dtsch Arch klin Med 78, 604 (1902) — (12) Ebstein, W, u N Nicolai Virchows Arch 143, 337 (1896) — (13) Minkowski, O Arch f exper Path 41, 375 (1898) — (14) Die Phosphaturie In (15) Noorden, v, in Kra 1911 — (16) Umber, Fr (18) Schade, H Munch n Z klin Med 93 1 (1922) — Dresden Steinkopff 1923 ner, G Z rat Med 31, 162 (1868) — (21) Lichtwitz, L, in Kraus u Brugsch — (22) Zitiert bei Umber Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, S 514, 1925 und bei

## Literaturverzeichnis

- (1924) — Versuch einer Übersicht und Ordnung der Gallensteine des Menschen. *Jena*  
 Fischer 1924 — (75) Schmieden u Rhode. *Arch klin Chir* 118 14 (1921) —  
 (76) Berg, J. Studien über die Funktion der Gallenwege unter normalen und gewissen  
 abnormen Verhältnissen. *Acta chir scand* (Stockh.) Suppl 2 (1922) — *Arch klin Chir*  
 126 (1923) — (77) Lutkens, zitiert bei Herxheimer's unter zusammenfassende Dar-  
 stellungen — (78) Westphal, K. Habilitationsschrift Frankfurt Berlin Julius Springer  
 1922 — *Kongr inn Med* 1922, 46 Z *klin Med* 96 22 (1923) *klin Wschr* 1924 Nr 25 —  
 (79) Schweikenbacher u Panzel, A. *Munch med Wschr* 1926, 2199 — (80) Zitiert  
 bei Herxheimer. Zusammenfassende Darstellungen — (81) Lichtwitz. *Ref Verh Ges*  
*Verdgskrkh* 1927, 194 — (82) Rosenthal u Licht. *klin Wschr* 1928, Nr 141 —  
 (83) Fujimaki, J. *Jap med World VI* 1926 29 — Vgl T Saiki. *klin Wschr* 1928, Nr 141 —  
 53 517 (1927) — Leersum, E C van. *J of biol Chem* 76, 137 (1923) — (84) Graham  
 u Cole. *J amer med Assoc* 1924 82 2 — Graham Cole u Copher. *Amer J Surg*  
 116 (1924), *Arch exper Path* 97 — (86) Brugsch u Horstern. *Z exper Path* 84  
 (1923), 43 (1924), *Med Klin* 1924 Nr 20 — (87) Schonheimer, R. *H S Z* 190 1 (1929)  
 — (88) Langerhans. *Virchows Arch* 122 252 (1890) — (89) Dettmer. *Dussert., Göttingen*  
 1895 — (90) Flexner. *J of exper Med* 2, 413 (1897) — (91) Wells. *J med Res* 9, 70  
 (1903) — S auch Wells. *Chemical Pathology Fat Necrosis* S 431ff — (92) Kestner  
 Virchows Arch 216 305 (1923) — (93) Rosenthal. *Arch Verdgskrkh* 20 619 (1914) —  
 (94) Shattock. *Brit med J* 1 1034 (1896) — (95) Baldoni. *Schmidts Jb* 268, 210  
 (1900) — (96) Heß. *Mitt Grenzgeb Med u Chir* 19 637 (1909) — (97) Oser. *Er*  
 kungen des Pankreas. *Wien* 1898

## XIV. Vitamine und Avitaminosen.

Begriffs-  
bestimmung

Die Erkenntnis, daß eine energetisch vollständig suffiziente Nahrung, eine

als  
ffe  
en  
n  
ch

sind, und deren Fehlen Krankheitsercheinungen hervorruft. Die Natur dieser lebenswichtigen Stoffe ist bis heute noch unbekannt. Es ist fraglich, ob sie zu den Eiweißarten, Fettstoffen und deren Abbauprodukten oder zu den Mineralien zu rechnen sind. Auch die hormonartige, ja sogar die fermentähnliche Natur dieser Stoffe wurde diskutiert. Der Name Vitamine für diese Gruppe von lebenswichtigen Nahrungsbestandteilen stammt von Casimir Funk<sup>1</sup>, der in einer in ihrer Erscheinungszeit aufsehenerregenden Monographie die Bedeutung der Vitamine und ihren Chemismus zu veranschaulichen versuchte. Andere Bezeichnungen sind „accessory food factors“ (Hopkins), „food hormones“, akzessorische Nahrungsstoffe (Hofmeister), Nutramine (Abderhalden), Ergänzungsstoffe (Schaumann, Boruttan), Extraktstoffe (Aron), Komplettine (Berg). Es ist mehr als zweifelhaft, ob die Gruppe der bisher bekannten Vitamine, es sind deren bis jetzt fünf, aus einer gleichen Kategorie von Stoffen besteht. Schon allein die Verschiedenheit der Löslichkeit deutet darauf hin, daß die Vitamine den verschiedensten chemischen Stoffklassen angehören dürften. In gewissem Sinne ist jeder Körperstoff, den der Organismus nicht selbst zu bilden imstande ist, ein Vitamin. Wurde man aber den Begriff Vitamin für den erwachsenen Organismus der Eiweißbausteine der Vitamine gehören notwendigen exo Natur uns bisher zugefügt, genügen

e  
a  
g

Geschichte der  
Vitamin-  
forschung

Die Entwicklung der Lehre von den Ineffizienzkrankheiten oder Avitaminosen (deficiency diseases) geht eigentlich schon auf Versuche Liebig's zurück, mit künstlichen Nahrungsgemischen und synthetischen Nahrungsstoffen eine künstliche Ersatznahrung zu schaffen. Der Zusammenbruch der Liebig'schen Vorstellung einer synthetischen Nahrung ist, allerdings ohne damals in Worte gefaßt zu werden, die Geburtsstunde der Lehre von den akzessorischen Nahrungsstoffen. Es existierten wohl vereinzelte Beobachtungen über unzureichende Nahrungsgemische (Lunin<sup>2</sup>, Bunge). Moro<sup>3</sup> beobachtete, daß Meerschweinchen, die nur mit Kuhmilch ernährt wurden, in wenigen Tagen zugrunde gingen, und daß Zusatz von Vegetabilien zu dieser Nahrung die Tiere am Leben erhielt. Aber erst durch die experimentellen Arbeiten von Stepp und G. F.

Hopkins wurde der Lehre von den akzessorischen Nährstoffen (accessory food factors<sup>1</sup>) die ersten Grundlagen gegeben. Hopkins<sup>2</sup> hatte bereits in voraussehender Weise im Jahre 1906 geäußert, daß außer den gewöhnlichen Nährstoffen, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten noch andere Stoffe existieren („dietetic factors“), die für das Leben notwendig sind. Im Hofmeisterschen Laboratorium hat W. Stepp<sup>3</sup> im Jahre 1909 Versuche ausgeführt, Mäuse mit einem Milchbrot, das vorher einer Alkohol Äther Extraktion unterworfen wurde, zu ernähren. Die Tiere starben nach 3—4 Wochen. Nachheriger Zusatz des Alkohol Äther Extraktes zu dem extrahierten Brot vermochte die Tiere am Leben zu erhalten. In einer späteren Arbeit erkannte Stepp<sup>4</sup>, daß die lebensnotwendigen, extrahierten Stoffe nicht nur als Lipide und Fette anzusehen sind, sondern daß noch andere Substanzen diesen Stoffen beigemischt sein müssen, um die Nahrung vollwertig zu machen. Hopkins<sup>5</sup> fütterte junge wachsende Ratten mit einem Gemisch reiner Nährstoffe. Die Tiere stellten das Wachstum ein. Sie konnten aber durch 2 ccm frischer Milch pro Tag zu normaler Entwicklung gebracht werden. Alkoholsche Milchextrakte hatten die gleiche wachstumsfördernde Wirkung. G. F. Hopkins spricht bereits in diesen Versuchen von unbekannten Stoffen (accessory food factors), die für das normale Wachstum und Gedeihen unentbehrlich sind. Die Versuchsergebnisse Hopkins blieben nicht unwidersprochen (Osborne und Mendel<sup>6</sup>), aber Hopkins Befunde setzten sich doch als richtig durch. Der Holländer Eijkman entdeckte im Jahre 1897, daß die Polyneuritis gallinarum durch einseitige Reismahrung hervorgerufen sei. Die auf seine Anregung ausgeführten Untersuchungen der verschiedensten Tropenärzte Grijns, Holst, Schaumann usw. zeigten, daß auch die Beriberi durch die einseitige Ernährung mit poliertem Reis hervorgerufen wird. Eijkman glaubte, daß die Ursache in der Nahrung durch Fehlen gewisser Mineralen zu suchen sei. Schaumann und Funk wiesen bereits darauf hin, daß es organische Stoffe sind, die bei diesen Insuffizienzkrankheiten nicht zugeführt werden. Funk<sup>7</sup> prägte den Namen Vitamine für diese Stoffe, und „Avitaminosen“ für die Krankheitszustände. Die Lehre von den Vitaminen wurde weiterhin durch die Entdeckung des experimentellen Skorbut durch Axel Holst entscheidend gefördert, der sich der Aufklärung der Barlowschen Krankheit durch E. Freise anschloß. Die Keratomalacie und Xerophthalmie wurde von Frank Freise und Goldschmidt ebenfalls als Avitaminose erkannt. In den letzten Jahren ist die Erkenntnis der Ätiologie der Rachitis durch die Untersuchungen von A. F. Heß, Windaus u. a. so weit gefordert worden, daß auch diese Erkrankung in der Hauptsache als Avitaminose aufzufassen ist.

unforschung war es Nahrungsgemische  
erste Nährstoffe enthalten. Angaben  
dem Lehrbuch von E. V. McCollum  
dige of nutrition third edition 1925,  
d in dem Lehrbuch über Avitaminosen

und verwandte Krankheitszustände von W. Stepp und P. Georgy enthalten.

Wir sind in der Vitaminlehre noch nicht so weit fortgeschritten, daß man die einzelnen Vitamine physikalisch oder chemisch genau charakterisieren kann. Wir sind heute noch darauf angewiesen, die Vitamine entweder mit Decknamen, wie Vitamin A, B, C, D oder nach ihrer Löslichkeit zu bezeichnen: 1. das fettlösliche Vitamin A (antixerophthalmisches Vitamin), 2. das fettlösliche Vitamin D (antirachitisches Vitamin), 3. das wasserlösliche Vitamin B (antineuritische Vitamin), 4. das wasserlösliche Vitamin C (antiskorbutische Vitamin) und 5. das Vitamin E (das Fortpflanzungsvitamin oder der Antisterilitätsfaktor).

Vitamin  
A B C, D



## Vitamin A. Keratomalacie und Xerophthalmie.

Vitamin A  
fettlösliches  
Vitamin

Die ersten Versuche welche auf ein fettlösliches Vitamin hindeuteten, sind die Grundversuche von Stepp<sup>5</sup> und Hopkins<sup>6</sup> gewesen. Bei der Alkohol Äther Extraktion von Milchbrot (Stepp), wie auch bei dem Milchezusatz zu insuffizienter Nahrung (Hopkins) wird aber nicht nur fettlösliches, sondern auch wasserlösliches Vitamin nach unseren heutigen Kenntnissen entzogen bzw. zugegeben. Erst die Zusammensetzung einer Nahrung, die vollständig frei von fettlöslichem Vitamin A war, ließ die reinen Symptome studieren welche beim Ausfall von Vitamin A entstehen. Ein solches Nahrungsgemisch (Osborne und Mendel<sup>9</sup>) ist 18% wiederholt gereinigtes Casein, 76% wiederholt gereinigte Starke, 4% Salzgemisch und 2% Hefe. Der Zusatz von Hefe zu diesem Nahrungs-

g  
s  
(  
u  
i Ver  
min C  
nin A  
und

Körporgewichtsabnahme („nutritive collapse“) auf. Das Vitamin A ist nicht nur für den wachsenden, sondern auch für den erwachsenen Organismus lebens notwendig. Die experimentellen Versuche sind im wesentlichen nur an Ratten und an Vögeln ausgeführt. Beim Menschen scheint in gewissen Fettanhäufungen ein natürliches Depot an Vitamin A aufgespeichert zu sein (Cramer<sup>10</sup>). Auch in anderen Organen speichert der Mensch Vitamin A, so daß er gegen den Mangel dieses Vitamins nicht so empfindlich ist wie rasch wachsende und kurzlebige Tiere.

Chemische  
Natur des  
Vitamin A

Angaben über den Chemismus des A Vitamins sind unsicher. F. G. Hopkins<sup>11</sup> zeigte, daß das Vitamin A an der Luft leicht oxydiert und unwirksam wird, während es hohe Temperatur unter Sauerstoffabschluß verträgt. Takahashi<sup>12</sup> hat ein konzentriertes Präparat starker Wirksamkeit dargestellt und analysiert. Auf Grund der Analyse kam ihm eine Formel von  $C_{22}H_{44}O_2$  zu. Er glaubt, daß die Substanz ein Alkohol sei. Drummond und Watson<sup>13</sup> zeigen eine chemische Reaktion auf, wonach vitamin A haltige Substanzen mit einem Tropfen Schwefelsäure in organischen Lösungsmitteln eine purpurrote Färbung geben sollen. Diese Reaktion ist unspezifisch.

Es konnte von J. C. Drummond und Mitarbeitern<sup>13a</sup> gezeigt werden, daß das Vitamin A nicht mit den hohen Kohlenwasserstoffen (Squalene) in den verschiedenen Tranarten identisch ist. Neuerdings glauben Shimizu und Hatakeyama<sup>13b</sup> das Vitamin A aus Hühnereiern isoliert zu haben. Sie benutzten zur Isolierung eine kristallisierte Additionsverbindung mit Choleinsäure, welche sie Gallostern nennen. Aus dieser Verbindung wird im Hochvakuum unter Gegenwart von Stickstoff bei 200–300° Badtemperatur das Vitamin A überdestilliert. Hierbei kristallisiert das sog. Vitamin in Form langer Nadeln vom Schmp 187°. Das Vitamin gibt noch eine Liebermannsche Sternreaktion. Die biologischen Versuche von Shimizu und Hatakeyama mit dem auf diese Weise isolierten Vitamin sind aber nicht so überzeugend, daß man mit Sicherheit annehmen konnte, daß der von diesen Forschern isolierte Körper das Vitamin A ist. Die zweifellos sehr interessanten chemischen Isolierungsversuche bedürfen noch der weiteren biologischen Bestätigung.

Beim Menschen kennen wir eine Augenerkrankung, die auf den Mangel an

Keratomalacie  
Xerophthalmie.

Schmidt und Frank<sup>14</sup>). An Tieren  
emischen gefüttert hatte konnten  
nweisen, daß Augenerkrankungen  
oldschmidt<sup>14</sup> brachten an Ratten

den Nachweis, daß die Keratomalacie und Xerophthalmie in der 5—6 Fütterungswoche mit Vitamin A freier Kost erzeugt wird. Besonders begünstigt wird nach A. M. Ludkin<sup>18</sup> die Entstehung der Xerophthalmie, wenn neben dem A-Vitamin noch die Phosphate in der Nahrung fehlen. Die klinische Symptomatologie der Xerophthalmie und Keratomalacie ist die Trias: Hemeralopie (Nachtblindheit), Xerophthalmie, Keratomalacie. Die Krankheit beginnt mit den spezifischen Hornhautveränderungen in der Form einer leichten, meist zentralen, oberflächlichen Trübung. Die Cornea verliert hier ihren spiegelnden Glanz und ihre Benetzbarkeit mit Tranenflüssigkeit. Gewisse Stellen der Conjunctiva zeigen weiße, trockene, rundliche oder dreieckige Flecken (Bitotsche Flecken), die die ersten klinischen Manifestationen der Erkrankung darstellen. Die xerotischen Bezirke überziehen sich mit einem talgartigen Sekret der Meibomschen Drüse. Das Auge ist jetzt zunächst noch blaß. Erst später stellt sich eine starke Hyperämie rings um die Hornhaut ein. Lichtscheu und Lidkrampf treten noch in Erscheinung. Die Tranensekretion ist vermindert. An Stelle der Tranenflüssigkeit findet man eine



a b 90 Frisch- und Fall von Keratomalacia duplex (Bloch, Kopenhagen)

bildet sich ein graues Infiltrat, das allmählich eine eitergelbe Farbe annimmt und zum Zerfall der Hornhaut führt. Dieses Stadium (Keratomalacie) ist das schwerste Krankheitsstadium. Hypopyon, Irisprolaps, eventuell sogar Panophthalmie mit vollkommener Zerstörung des Bulbus können die Folge sein. Die Geschwindigkeit mit der sich diese Prozesse entwickeln, ist verschieden. Unter Umständen

Die Hemeralopie (Nachtblindheit)

Nachtnebel) ist ein nicht immer

Hierher gehört auch die interessante Angabe einer eigenartigen Krankheit Hakan Hikan, die in manchen Gegenden Japans in den Sommermonaten oft epidemie-

artig auftritt und bei der ein nicht unerheblicher Teil der Befallenen an Xerophthalmie und Keratomalacie erkrankt. Es werden dabei meist Kinder von 2—5 Jahren befallen. Eine Erkrankung von Erwachsenen und Säuglingen an Hikan ist selten. Die Hauptsymptome bei Hikan sind hartnackige, schwere Diarrhoen und Meteorismus, dann erst allmählich Hinzutreten von Trockenwerden der Haut und der Haare. Ähnlich wie bei dystrophischen Säuglingen tritt auch hier die Xerophthalmie hinzu. Es ist möglich, daß die Ursache der Xerophthalmie und des Hikans gleichartig ist, es ist aber auch möglich, daß beide Krankheiten durch das Fehlen von zwei verschiedenartigen Vitaminen ausgelöst werden. Therapeutisch gelten für das Hikan die gleichen Momente, wie sie für die Xerophthalmie erörtert werden.

Therapie und  
Prophylaxe

Für die Therapie der xerophthalmischen und keratomalacischen Störungen ist es außerordentlich interessant, daß man instinktiv schon recht frühzeitig zu richtigen Mitteln gegriffen hat. Die ältesten therapeutischen Notizen besagen, daß Hammelleber zur Bekämpfung der Krankheit ausgezeichnete Dienste leistet. Die fette Hammelleber dürfte durch ihren reichen Gehalt an Vitamin A zweifellos erfolgreich gegeben worden sein. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts hat Gama Lobo<sup>18</sup> eine Epidemie von echter Xerophthalmie und Keratomalacie in Brasilien, welche die Sklavenbevölkerung betroffen hatte, beschrieben. Die Ernährung war vorwiegend Suppen aus Bohnenmehl mit wenig getrocknetem

Breslauer Waisenhaus. In Arbeits- und Waisenhäusern wurden auch von Grafe<sup>19</sup>, Weiß<sup>18</sup> und von Bitôt<sup>18</sup> Epidemien beobachtet, die mit Änderung der Kost zurückgingen. Besonders interessant sind die in Rußland beobachteten Frühjahrsepidemien von Hemeralopie und Xerophthalmie bei Erwachsenen und Kindern. Besonders mit den mehr als 6 Wochen dauernden Osterfasten traten die Erscheinungen der Krankheit in Rußland auf. Die Fastenkost der armen Land-

reichenden Ernährung vollständig, reichten, nach Berichten von Grafe<sup>19</sup>, Woche Hemeralopie und Xerophthalmie auf. In Gegenden, in welchen die Fastenzeit ebenfalls sehr streng gehalten wurde, aber gute Fische genossen werden, gehörte nach Thalberg<sup>20</sup> die Xerophthalmie zu den größten Ausnahmen. Nach Angaben von Ssaweljew<sup>18</sup> (1892) konnte eine Epidemie von 1200 Kranken

Ssaweljew<sup>18</sup>  
Thalberg<sup>20</sup> hat  
von lange  
den Beob  
men. Erst  
ste erkannt  
indern daß  
Krankheits  
delstein

Langstein<sup>21</sup>, McCollum Davis<sup>22</sup>, Osborne Mendel<sup>23</sup>). Der hohe Frühjahrsgipfel der Erkrankung ist wahrscheinlich mit dem mit der Tierfütterung sich verändernden Vitamingehalt der Fettmilch und der Butter maßgebend. Verschiedene Margarinearten enthalten überhaupt kein Vitamin A. Ein trauriges Beispiel für die Richtigkeit der Entstehungsweise der Xerophthalmie erbrachten die Beobachtungen des danischen Padiaters Bloch<sup>24</sup> über das Ansteigen der

Xerophthalmie in den Kriegs- und Nachkriegsjahren Die dänischen Bauern verkauften wegen des hohen Butter- und Milchpreises ihre gesamten Erzeugnisse ins Ausland, so daß für die arme Landbevölkerung trotz der hohen Eigenproduktion, nur Margarinefettstoffe zur Verfügung standen Dieses traurigste Kapitel bauerlicher Habsucht prägte sich in der epidemieartigen Erkrankung in den Jahren 1916/17 aus Erst als von Auits wegen auch in Dänemark die Butter rationiert wurde, ging schlagartig die Xerophthalmie und Keratomalacie zurück Blochs Verdienst besteht hauptsächlich darin daß er nicht den quantitativen Fettmangel, sondern das qualitative Mangel an Vitamin A feststellte

Es muß die Nahrung genügend Nährstoffe enthalten welche das fettlösliche Vitamin A mit sich führen Hierher gehören in erster Linie die fetthaltige Milch, frische Butter, Eier, Fleisch und frische Fische besonders fette Fische (Karpfen, Aal, Lachs) Der Lebertran ist das an Vitamin A reichste Naturprodukt In Fällen wo durch gestörte Darmfunktion mit schweren Durchfällen Lebertran oder das nach Poulsson<sup>25</sup> konzentrierte Tranpräparat nicht per os genommen werden kann ist eine intramuskuläre Verabreichung zu empfehlen

## Vitamin D Rachitis.

Der Zusammenhang von Fettstoffen der Nahrung und der Knochenbildung

Vitamin D  
Rachitis  
Tatsache,  
weiteres  
daß hier

ähnlich wie  
bestehen  
keine rachitischen

Autoren immer wieder mit Nachdruck auf die Beziehungen der Fettstoffe zur

Veränderungen durch eine Kost, die Brot nach Belieben, Magermilch 175—250 g, Hafer 5—10 g, Apfelsinensaft 5 ccm, Kochsalz 1—2 g Leinsamenöl 10 ccm enthielt Mellanby wies bereits darauf hin, daß nicht nur das Fehlen des fettlöslichen Vitamins A für die Rachitisentwicklung bestimmend ist, sondern daß auch die gleichzeitigen Lebensbedingungen Licht, Zusammensetzung der Nahrung, für die Entstehung der Rachitis in Betracht zu ziehen seien Mellanby konnte dann zeigen daß den verschiedenen Fetten nicht parallelgehend ihrem Gehalt an fettlöslichem Vitamin A eine antirachitische Wirkung zukommt Er wies nach daß Lebertran eine hervorragende antirachitische Wirkung auszulösen imstande ist während die Gabe von Butter und noch weniger von Pflanzenfetten die Rachitis nicht verhindert Da Butter außerordentlich reich an Vitamin A ist war durch diese Beobachtung Mellanbys schon ein Hinweis gegeben, daß das Vitamin A nicht identisch sein dürfte mit dem antirachitisch wirksamen, ebenfalls fettlöslichen Vitamin Mellanby machte auch die interessante Beobachtung, daß hoher Kalkgehalt in der Nahrung meist immer mit gleichzeitiger Gegenwart von fettlöslichem Vitamin parallel geht Milch, Eigelb sind kalkreich und vitaminreich Weißbrot, Margarine, Kartoffel sind kalkarm und vitaminarm

Rattenrachitis

Einen weiteren Fortschritt brachten die Arbeiten verschiedener amerikanischer Forscher die zu ihren Experimenten nicht wie Mellanby Hunde sondern Ratten verwendeten McCollum<sup>27</sup> und seine Mitarbeiter erkannten daß es für die Erzeugung einer experimentellen Rachitis wichtig ist Nahrungsbestandteile zu reichen die nicht nur arm an fettlöslichem Faktor und an Calcium sind sondern daß es ebenso wichtig ist die Nahrung zur Rachitis-erzeugung so zu



Abb 91 Rattenrachitis vor der Behandlung mit offenen Epiphysenfugen an der Tibia (Röntgenbild)



Abb 92 Rattenrachitis nach der Behandlung Epiphysenfugen geschlossen (Röntgenbild)

gestalten, daß das Gleichgewicht Ca Phosphorsäure gestört ist. Wenn ein Überschuß von Ca oder ein Überschuß von Phosphorsäure vorhanden ist kommt es um so leichter bei Mangel an fettlöslichem Faktor zur Rachitis. Ist das Verhältnis von Ca Phosphorsäure optimal d. h. ist weder ein relativer Überschuß von Ca noch ein solcher von Phosphorsäure vorhanden so genügt eine verhältnismäßig kleine Menge normal verlaufung Salze so kann nur

ausgleichen ohne daß es zur Rachitis kommt. Das Bild der echten Rachitis entwickelt sich in seiner reinsten Gestalt in Rattenexperimenten bei einer Ernährung mit einem Futtergemisch, das arm an Phosphaten und arm an dem antirachitischen Faktor ist. Die von McCollum und seinen Mitarbeitern

Weizen 33 Teilen Mais 15 Teilen  
hsalz 3 Teilen Calciumcarbonat  
(33% der Gesamtnahrung) Der

Gehalt an Phosphorsäure ist unterhalb des Optimums für wachsende Ratten, der Ca-Gehalt hingegen das Doppelte des Optimums (damit ist das Mißverhältnis Ca/Phosphorsäure gegeben). Der Gehalt an xerophthalmischem Faktor ist unterhalb des Optimums, aber immerhin noch ausreichend. Der Nachweis der Rachitis nach dieser Kost gelingt mit der von Shipley angegebenen Linsenprobe (line test). Bei der Rachitis fehlt an der die Diaphyse von der Epiphyse der Tibia trennenden Linie die Verkalkung vollkommen (s. Röntgenbild). Auf diese Weise können unter ständiger Röntgenkontrolle Serienversuche ausgeführt werden. McCollum<sup>27</sup> und seine Mitarbeiter konnten nun die Versuche von Mellanby<sup>28</sup>, der wie oben erwähnt gezeigt konnte, daß Lebertran und Butter in der Rachitisverhütung nicht äquivalent sind, bestätigen. Butterzulage versagt, wenn sie bis zu 50% der Gesamtfuttermenge bemessen wird, während Lebertran schon bei 2% des Futters rachitisheilen wirkt. Auf Grund dieser Beobachtungen teilte McCollum die Gegenwart zweier vitaminartiger fettlöslicher Substanzen fest. Die eine, das Vitamin A, verhindert das Auftreten der Keratomalacie, das andere fettlösliche Vitamin, nach McCollum Vitamin D, verhindert bzw. heilt die Rachitis. Beide Vitamine A und D sind im Lebertran vorhanden. In Butter ist Vitamin A im Überschuß, Vitamin D nur viel weniger enthalten. Als Beweis, daß beide Vitamine zwei nicht identische Bestandteile des Lebertrans sind, teilten McCollum und eine Mitarbeiter die wichtige

Differenzierung  
von Vitamin  
A und D

Beobachtung durch, daß Vitamin A verliert, während Vitamin D demnach während Vitamin A wie schon früher beobachtet worden war, gegen Licht und Sauerstoff wie auch gegen Temperatureinwirkung sehr empfindlich ist.

Einen weiteren Fortschritt in der Charakterisierung des antirachitischen Vitamins brachte die im Jahre 1919 von K. Huldshinsky<sup>29</sup> mitgeteilte Beobachtung, daß kindliche Rachitis durch Bestrahlung mit ultravioletttem Licht

Lihtwirkung  
auf D Vitamin  
vorstufe

bestrahlung in einem Material, das Vitamin D-Bildung anzuregen. Die Ver-  
suche führten zu dem Ergebnis, daß es konnte gezeigt werden

daß durch kurzfristige Bestrahlung aller möglichen pflanzlichen Öle, die sehr arm an Vitamin D sind, eine Substanz erzeugt wird, die

vollständig reines und wiederholt umkristallisiertes Cholesterin, das an sich vollständig unwirksam ist, durch Bestrahlung mit ultravioletttem Licht antirachitisches wirkt. Ähnliche Beobachtungen machten H. Steenbock und A. Black<sup>30</sup>. Die richtunggebenden Befunde von Heß an bestrahltem

Cholesterin und  
Vitamin D

Cholesterin wurden allenthalben bestätigt. Heß<sup>31</sup>, Webster und Rosen

ein chemischer Faktor zum Oxydationsprozeß ist. Die Vorgänge, welche das Cholesterin an der Luft oder in Sauerstoff verändern, haben nichts mit dem antirachitischen Vitamin zu tun. Läßt man ultraviolette Strahlen bei Sauerstoffzutritt zu lange auf Cholesterin einwirken, so gehen seine antirachitischen Eigenschaften verloren. Bei Sauerstoffabschluß aber bleibt der antirachitische Effekt bestehen. Jenke und Gyorgy<sup>34</sup> wiesen durch Elementaranalyse von in Stickstoffatmosphäre bestrahltem wirksamen, und unbestrahltem unwirksamen Cholesterin nach, daß keine nennenswerte Veränderung im Molekül vor sich gegangen ist.

rins unverändert zurückgewinnen. Die Untersucher nahmen deshalb an, daß die Abnahme des Absorptionskoeffizienten nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Beimengung betrifft. Bromiert man Cholesterin und stellt aus diesem Bromprodukt durch Bromabspaltung wieder Cholesterin her, so läßt sich dieses Cholesterin nicht mehr durch Bestrahlung in eine antirachitisch wirksame Substanz überführen. Das Cholesterin hat demnach während der Bestrahlung verändert worden (Windaus).

sehr wahrscheinlich, daß dieses Provitamin, das in pflanzlichen Produkten insbesondere in der Hefe vorkommende Ergosterin, von der Formel  $C_{27}H_{42}O$  sein dürfte. Das Ergosterin unterscheidet sich vom Cholesterin durch drei doppelte Bindungen. Die Intensität des Absorptionsspektrums des Ergosterins ist etwa 4000mal so stark als die des Cholesterins. In Versuchen an rachitischen Ratten genügt ein Tausendstel Milligramm bestrahltes Ergosterin als Tagesgabe, um etwa in 3 Wochen Heilung herbeizuführen (Heß). Durch diesen Versuch ist es sehr wahrscheinlich, daß das Provitamin mit Ergosterin gleichzusetzen ist. Die Art der Umwandlung, welche das Provitamin bzw. das Ergosterin durch die Bestrahlung erleidet, um in das antirachitische Vitamin überzugehen, ist noch vollständig unbekannt. Das ultraviolette Spektrum erfährt beim Übergang in das Vitamin eine charakteristische Veränderung. Das spektroskopische Verhalten kann zum Nachweis benutzt werden. Es ist möglich, daß die drei doppelten Bindungen im Ergosterinmolekül intrans sind, kleinste Mengen einer noch unbekannten Substanz durch Nebenvalenzen festzuhalten, welche das eigentliche Provitamin ist, so daß das Ergosterin gewissermaßen auch nur Kollektor für das Provitamin wäre. Diese Vermutung entbehrt bisher jeder tatsächlichen experimentellen Grundlage. Windaus<sup>35</sup> glaubt, daß das Ergosterin selbst das Provitamin ist und durch Isomerisierung und Polymerisierung in das Vitamin übergeht. Mit den grundlegenden Feststellungen von Windaus ist man zum ersten Male der Natur eines Vitamins nahegekommen, und man konnte die experimentellen chemischen Feststellungen in ein therapeutisches Präparat auswerten. Unter dem Namen „Vigantol“ ist eine Auflösung von bestrahltem Ergosterin in Sesamol im Handel. Über den Chemismus des Ergosterins und seine Beziehungen zum Cholesterin siehe S. 504.

Die Auffindung eines Stoffes der die Rachitis zu heilen imstande ist hat die rachitische Knochenerkrankung eindeutig als in den Kreis der Avitaminosen daß mit dieser erklärt wäre und Die Reihe von enden Vitamins ist ihre Deutung nunmehr anders in das Bild der Rachitis einzuordnen 7 r b a i - c m , phische Verbreitung der Rachitis außerordentlich Pachitisverbreitung findet sich zwischen dem 40 — I I , Frdhälfte d h in den Frdteilen in denen ein gemäßigtes Klima herrscht In tropischen wie auch in arktischen Gebieten kommt die Rachitis entweder überhaupt nicht vor oder aber nur selten und dann in milder Form Am stärksten

genugend um endogen reichlich Vitamin entstehen zu lassen Bezeichnend für die Richtigkeit dieser Auffassung ist die von Hutchison<sup>39</sup> aus dem Nasik bezirk veröffentlichte Beobachtung der dort streng befolgten mohammedanischen Haremsgesetze (Purdahsystem) Sowohl die Mutter als auch die Säuglinge halten sich in verdunkelten meist auch ungelüfteten Zimmern auf In der Schwangerschaft wie auch noch später während der ganzen Stillperiode die sich oft jahrelang hinzieht wird dieses Gebot streng gehalten Die Kinder kommen die ersten zwei bis drei Lebensjahre meist überhaupt nicht an die Sonne Die dienenden Stände können dieses religiöse Gesetz aus wirtschaftlichen Gründen nicht einhalten bei ihnen ist die Rachitis sehr selten in den vermögenden Ständen die den religiösen Ritus halten ist die Rachitis die Regel Man hat ferner eine Altersdisposition für die Manifestation der Rachitis als etiologisch bedeutungsvoll angesehen Zweifellos sind die beiden ersten Lebensjahre das

entscheidend ist, gegen die  
Pachitis hren  
Czerny auf die  
lingewi len  
wissen aber n  
die durch  
koma  
ständig

ist  
I E  
l  
chen  
ise s  
he  
rter

Entstehung der  
Untersuchungen  
re Disposition  
echt Wir  
ankungen  
endogen  
aus ver  
Mangel



an Vitamin besonders empfindlich ist und eine rachitische Störung bei einem geringfügigen Vitamingehalt bereits entstehen läßt, der für einen Normalen noch ausreichend wäre, um die Avitaminose zu verhindern. Für die Entstehung anderer Avitaminosen, besonders der Avitaminosen durch Mangel an Vitamin B und C ist uns das konstitutionelle Moment sehr gelaufig, da Leute auf einem Schiff, welche die gleiche Nahrung genossen haben, verschieden reagieren und nicht alle eine Avitaminose bekommen. Es dürften also der Konstitutions- und Dispositionsbegriff für die Rachitis und die zweifellos zu Recht bestehenden klinischen Beobachtungen in dieser Hinsicht sich zwanglos in die Vitaminätiologie der Rachitis einordnen lassen.

Die Beobachtung (Esser, Czerny-Keller, Jundell<sup>39</sup>), daß eine Überernährung, eine Mastung, besonders mit Kuhmilch, aber auch mit Muttermilch,



Abb 93 Normale Epiphysegrenze (Nach Kohn)

die Rachitis begünstigt, besteht zu Recht. Jede unzweckmäßige Ernährungsweise scheint die Disposition zur Rachitis im Kindesalter zu verstärken. Es ist aber kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß in der unzweckmäßigen Ernährung der ätiologische Faktor steckt, zumal man auch bei Kindern bei fortgesetzter unzweckmäßiger Ernährung durch Bestrahlung mit Quarzlampe die Rachitis zum Stillstand bringen kann. Unzweckmäßige Ernährung begünstigt die Entstehung der Rachitis, sie ist aber nicht der ätiologische Faktor der Rachitis.

Die Ansicht, daß die Rachitis durch eine Störung des Mineralstoffwechsels hervorgerufen sei, ist unrichtig. Wir verweisen auf die Ausführungen auf S. 593 über den Kalkstoffwechsel bei der Rachitis. Zweifellos ist für die Rachitis die Neigung zu negativen Kalkbilanzen vorhanden, zweifellos besteht bei der Rachitis ein

charakteristisches Sinken der Phosphatwerte im Serum. Es wäre aber unrichtig, wollte man diese Feststellungen im Sinne eines primär gestörten Kalkstoffwechsels ansehen und die Rachitis als eine Mineralstoffwechselstörung erklären. Der Mineral- und besonders der Phosphatstoffwechsel wird sekundär gestört, durch die nur eine ungenügende Kalkaufnahme vollzogen kann. Wird durch Behandlung die Fähigkeit des Knorpels, normal zu wachsen, wieder hergestellt, so steigt sich die mit chemischen Methoden

Vitamin D in den Verkalkungsprozeß eingreift (s. S. 594). In unsere Vitamin

auf rein anatomische Beobachtungen gegründeten Vorstellungen läßt sich die Wirksamkeit eines sterinartigen Körpers nicht einordnen. Wir müssen vorläufig die Tatsachen hinnehmen und nach Methoden sinnem mit denen wir funktionell den Verkalkungsvorgang beeinflussen können.

Die klinische Symptomatologie der Rachitis muß in den Spezialwerken nachgelesen werden. Es sei auf die vortreffliche Darstellung der Rachitis von P. Gyorgy in dem Handbuch der Avitaminosen verwiesen. Wir finden bei der Rachitis Veränderungen am knöchernen Schädel (Craniotabes) Veränderungen am Kiefer und Gaumen Defekte an den Zähnen besonders am Schmelz der

Klinische Erscheinungen bei Rachitis



Abb 94 Histologisches Bild der Epiphyseengrenze bei fortgeschrittener Rachitis (Nach Kohn)

die Rippen ausladender Froschbauch eine früh sich ausprägende Kyphose der Brustwirbelsäule mit entsprechender kompensatorischer Veränderung der Lendenwirbelsäule. Das Becken ist in sagittaler Richtung meistens etwas verkürzt mit einer sekundär überhöhten Querspannung. Besonders charakteristisch sind die

Röntgenbefund und Anatomie bei Rachitis

Röntgenbilde das Meta- und Diaphysenende durch eine scharf sich abgrenzende homogene kalkdichte Zone abgesetzt (histologisches Präparat provisorische Verkalkungszone). Im Röntgenbilde zeigt bei beginnender Rachitis die scharfe Abschlußlinie der provisorischen Verkalkungszone größere oder kleinere Defekte. Sie erscheint im Röntgenbilde unscharf durchlöchert. In späteren Stadien ist sie oft gar nicht mehr zu erkennen. Die angrenzende Spongiosa verliert ihre feine

regelmäßige Struktur Infolge der Osteoidwucherung nimmt die Entfernung zwischen dem Gelenkspalt (dem Epiphysenende) und dem freien unscharf begrenzten Metaphysenende stetig zu

**Therapie** Die Anwendung der ultravioletten Strahlen ist ein rasch und sicher wirkendes Mittel um die Rachitis auszuheilen Bestrahlte Nahrungsbestandteile Milch, Milchtrockenpulver, Trockenei sind mit bestem Erfolg angewandt worden. Das alte Heilmittel der Lebertran 10—30 ccm täglich ist immer noch das klassische Mittel der Rachistherapie. Das bereits erwähnte bestrahlte Ergosterinpräparat Vigantol enthält das Vitamin D in gereinigter Form. Die Frage ob eine Überdosierung von Vitamin D von Pfannen- und Tiernahrung (Kühenmilch) nach Untersuchungen durch übermäßige Vitamin D Darreichung bisher noch nicht

Ob die Rachitis tarda des Pubertätsalters ebenfalls wie die Rachitis des Kindesalters im wesentlichen eine Avitaminose ist erscheint bis heute noch vollständig unklar. Sicherlich darf man aber die osteoporotischen Knochenveränderungen auch bei Erwachsenen nicht übersehen.

Ob die Rachitis auch bei Tieren vorkommt?

fraglich

## Vitamin B Beriberi

**Vitamin B  
Entdeckung**

Die Grundlagen für die Erforschung des wasserlöslichen Vitamins B gehen auf die Entdeckung des holländischen Arztes Eijkman<sup>42</sup> im Jahre 1897 zurück. Eijkman, der als Arzt in einem Gefängnis in Java tätig war, beobachtete bei den Hühnern des Spitals das Auftreten einer mit Lahmung der Extremitäten einhergehenden Erkrankung, die eine vollkommene Analogie zu der Beriberi seiner Patienten bot. Ein zufälliger Umstand erlaubte ihm festzustellen, daß die Hühner seit einiger Zeit ausnahmsweise mit gekochtem geschältem Reis gefüttert worden waren. Des weiteren konnte er bemerkenswerte zeitliche Beziehungen zwischen der Verabreichung dieser Nahrung und der Dauer der Erkrankung feststellen. Am 10 Juni hatten die Hühner zum ersten Male gekochten geschälten Reis bekommen, am 10 Juli zeigte sich zum ersten Male die Erkrankung. Am 20 November wurden die Tiere wieder wie früher ernährt und kurze Zeit später war die Krankheit erloschen. Es waren also ganz enge Beziehungen zwischen der Nahrung und der merkwürdigen Polyneuritis festgestellt. Eijkman erkannte weiterhin, daß das Fruchthautchen des Reises, das beim Polieren als Abfallprodukt entfernt wird, für die Krankheitsentstehung besonders bedeutungsvoll ist. Die Reiskleie, die aus den auf dem Reiskleien enthaltene Spelzen ferner aus dem Silberhautchen (Silberhaut) besteht, besteht aus hangenden Aleuronzellenschicht, die zu verhüten und sogar schon eine bereite

Die bei  
sen Fehle  
mpfter un

polierter Reis erzeugt keine  
Starkeschichten verkleistert  
folgende Mahlen und Abtr  
schicht nicht mehr loslösen

Eijkman selbst, der diese grundlegenden Beobachtungen

achtungen machte konnte seinen Versuchen noch nicht die richtige Deutung

glaubte daß es Amine sind also stickstoffhaltige Körper welche in minimalsten Mengen dem Körper von außen her zugeführt werden müssen

Durch systematische Fütterungsversuche mit reinen Nährstoffen hat man gesehen daß nicht nur durch polierten Reis polyneuritische Symptome ausgelöst werden können sondern daß man mit fast allen Fruchtkörnern die gleiche Erkrankung erzeugen kann sofern man den unter der Cellulosehaut gelegenen Teil des Kornes die Aleuronschicht und den Embryo der ebenso reich an Vitamin B ist entfernt Geschälte Gerste geschälter Weizen Graupen Tapioka vermögen beriberiähnliche polyneuritische Erscheinungen auszulösen Auch Erhitzen bei alkalischer Reaktion sowie sehr langes Lagern kann in all diesen Stoffen das Vitamin B stark herabmindern Da bei der technischen Verarbeitung der Getreidefruchte und besonders in den besten Mehlsorten ein nahezu vollständiger Verlust an Vitamin B auftritt so konnte bei einseitiger Ernährung mit Erzeugnissen dieser besonders feinen Mehle eine Avitaminose hervorgerufen werden Es ist noch zu bemerken daß außer dem Vitamin B noch andere hochwertige Stoffe bei einer unzuweckmäßigen Verarbeitung des Kornes verlorengehen Die Studien welche zur Ergründung des Vitamins B angestellt wurden sind auf die Entdeckung Eijkmans<sup>42</sup> an Hühnern fußend zunächst bei der Tiergattung dann aber im wesentlichen von C Funk<sup>43</sup> bei Tauben ausgeführt

Tierexperimente zur Erzeugung von Beriberi

McCullum wurden auch für Vitamin B Ratten als Versuchstiere herangezogen McCullum wies nach daß bei gleichzeitigem Mangel an Vitamin A und B das Wachstum junger Ratten nahezu vollständig aufhört Es zeigte sich daß das Wachstum der Ratten fast ausschließlich B Vitaminmangel in Frage kommt Außer dieser Wachstumsbehinderung kommen dann bei langer dauerndem Vitaminmangel schwere nervöse Symptome auch bei Ratten hinzu Die Versuche von Fr Hofmeister<sup>45</sup> und B Kühn<sup>46</sup> erwiesen daß das nervöse Krankheitsbild bei Ratten bei allmählichem Entzug von Vitamin B besser in Erscheinung tritt als wenn man plötzlich eine Nahrung ohne Vitamin B verabfolgt Durch Hin- und Herschwenken des Versuchstieres am Schwanz kann man einen richtigen Krampfanfall auslösen Die Tiere zeigen Drehbewegungen sog Reithahnbewegung lokalisierte meiste

Vitamin B angewiesen sind. Bei dauerndem Mangel an Vitamin B kommt es zu Degenerationserscheinungen. Bei verschiedenen Tierarten sind gewisse Nervenbezirke zeitlich am ehesten befallen. Bei Mensch und Huhn sind es die peripheren Nerven, die zuerst leiden; bei der Taube und der Ratte sind es das zentrale Nervensystem, besonders die phylogenetisch ältesten motorischen Bahnen. Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß bei experimenteller völliger Nahrungsverweigerung zeigen die Tiere Tragheit und reagieren auf Geräusche sehr schwach. Die Untersuchungen über den Gaswechsel an Tieren mit Vitamin B Mangel ergaben, daß der Grundumsatz absinkt. Zufuhr von Hefe oder Hefepreparaten treiben die Verbrennungsprozesse dieser Tiere in die Höhe. Auch

48 unter  
den dieser  
Weiß<sup>49</sup>)

sie konnten aber nicht erschüttert werden. Es scheint nach den vorliegenden Befunden möglich, daß das Vitamin B wie Osborne und Mendel<sup>42</sup> meinen ein Stimulus des Gesamtstoffwechsels wäre und daß beim Fehlen von Vitamin B die Gesamtoxydationsprozesse in den Zellen verringert wurden. Gegen diese Auffassung spricht allerdings, daß eine vermehrte Zufuhr von Vitamin B weder eine Steigerung noch überhaupt eine Einwirkung auf den Grundumsatz erkennen läßt. Auch Kohlenhydrat (Bickel<sup>50</sup>, Collazo<sup>51</sup>) wie Fettstoffwechsel (K. Asada<sup>52</sup>) und Cholesterin (Embsen und Lawaczek<sup>53</sup>) zeigen bei Vitamin B Mangel Veränderungen. Diese Veränderungen erscheinen aber nicht charakteristisch genug, um darauf Schlüsse über einen direkten Zusammenhang mit dem Vitamin B Mangel zu gründen.

chemische  
r des Vita  
n ns B

Über die chemische Natur des Vitamins B ist trotz der Untersuchungen von Schaumann, Funk und anderen Autoren keine Klärung erfolgt. Man weiß nur, daß Vitamin B löslich in Wasser und wasserhaltigem Alkohol ist, daß es in Olivenöl und Ölsäure gelöst vorkommt und daß es in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther und Benzol unlöslich ist. Gegen schwache Säuren ist Vitamin B beständig, Alkali, besonders bei erhöhter Temperatur, zerstört das Vitamin vollständig. Das Vitamin wird durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure und Sublimat gefällt. Besonders wichtig ist es, daß das Vitamin von Stoffen stark adsorbiert wird, durch mehrfache Adsorption Erhöhung des Vitamins zu erzielen. Ein thermostabiler und ein thermolabiler Anteil zerlegen

44 Casimir Funk<sup>45</sup>  
in Händen zu  
Reinigung fort  
daß das Vita

min B zu den Purin- oder Pyrimidinbasen gehört, hat sich nicht bewährt. In neuerer Zeit wurden von B. C. P. Jansen und W. F. Donath<sup>47</sup> Ex-

Fullers  
Silber  
in einer  
geringst

Menge von 2—4 Tausendstel Milligramm gegeben, eine Beriberi hervor-

r

c

Das Vitamin B reichste Naturprodukt ist die Bierhefe. Aus diesem Grunde hat man immer wieder aus Bierhefe Extrakte hergestellt und sie angereichert, so daß ausgezeichnet wirksame Extrakte der Therapie zur Verfügung stehen. Die Backerhefe steht der Bierhefe an Gehalt weit nach. Die Hefe hat in der Vitaminforschung große Bedeutung erlangt, weil sie als praktisch frei von anderen Vitaminen angesehen werden kann.

Im Pflanzenreich sind alle Aleuronzellenschichten sowie der Keimling sehr reich an Vitamin B. In frischen grünen Salaten sowie in Cernusen ist ebenfalls reichlich Vitamin B enthalten.

In den Knollengewächsen, zu denen die Kartoffel gehört, ist der Gehalt an Vitamin B gering. Man muß große Mengen zu sich nehmen, um den Bedarf an Vitamin B zu decken. Hulsenfrüchte: Bohnen, Erbsen, Linsen enthalten dagegen reichliche Mengen an B-Faktor. Von den Früchten sind Tomaten, Orangen, Zitronen und Trauben reich an Vitamin B.

Von tierischen Produkten enthält die Milch außerordentlich viel wasserlösliches Vitamin B. Es zeigte sich, daß in den tierischen Organen diejenigen am reichsten an Vitamin B sind, welche wie Hoken, Leber, Nieren, Hirn, Bauchspeicheldrüse, Herz besondere Aufgaben im Gesamtstoffwechsel haben und als sezernierende Drüsen eine gesteigerte Tätigkeit vollziehen. McCollum<sup>43</sup> glaubt, daß alle Organe, denen besondere Aufgaben zufallen und die große Leistungen zu vollbringen haben, besonders reich an Vitamin B sind. Den Gehalt eines Na  
vit  
Di

nicht als richtig erwiesen.

Die ersten sichergestellten Nachrichten über Beriberi stammen aus dem Beriberi 17. Jahrhundert. Um diese Zeit erst wurde polierter Reis von den Eingeborenen in den großen Städten Japans als alltägliche Nahrung genommen. Auch hier bei dieser Avitaminose sieht man die örtliche Verbreitung in den großen Städten. Es herrschte zuerst die Krankheit in Yedo (das heutige Tokio). Die Krankheit wurde Yedo-Seuche genannt. In Osaka wurde die Krankheit wegen der begleitenden die Heilw  
erste Kun  
mit der I  
stammen

erklärt. Es soll von dem hindustanischen Beri-Schaf abgeleitet sein, weil der unsichere Gang der Kranken mit dem Schafgang Ähnlichkeit haben soll (Meyer, Ahrens).

Da mir selbst keine Erfahrungen über die klinischen Erscheinungen der Beriberi zur Verfügung stehen, muß ich mich auf die Angaben der Literatur beschränken. Ich halte mich im wesentlichen an die Monographie der Beriberi von J. Shimazono, Tokyo, im Handbuch der Avitaminosen. Beriberi kommt nur in den Ländern vor, in denen die Bevölkerung polierten Reis als Hauptnahrungsmittel zu sich nimmt.

Man stellt vier klinische Zustandsbilder bei der Beriberi fest:

1. kardiovaskuläre Störungen mit Steigerung der Herzaktion in schweren Fällen mit Zeichen der Herzinsuffizienz.

2. das ödematöse Zustandsbild, wobei das Ödem nicht Ausdruck einer Zirkulationsstörung ist, da es bereits frühzeitig ohne Zirkulationsstörungen auf treten kann. Das Ödem bei der Beriberi ist ein extrarenales Ödem, das in seiner Pathogenese dem Hungerödem gleichzusetzen ist.

3 das Zustandsbild der multiplen Neuritis mit sensiblen und motorischen Störungen hauptsächlich an den Extremitäten

Diese Trias kardiovaskuläre Störungen Ödeme und Polyneuritis sind die klinischen Erscheinungen der Beriberi. Die Krankheit verläuft chronisch, so daß man zunächst nicht den Eindruck hat, als ob hier eine Avitaminose vorliege. Menschliche Beriberi und experimentell am Tier erzeugte B-Avitaminose sind sich sowohl symptomatisch als auch histologisch sehr ähnlich.

E

B

einer absoluten Identität der beiden Zustände nicht reden kann. Es ist hier eben ähnlich wie bei der Rachitis, bei der die experimentelle D-Avitaminose sich auch nicht in allen Teilen mit dem klinischen Bilde der Rachitis deckt. Trotzdem müssen wir heute mit Recht annehmen, daß der Vitaminmangel im Zentrum der Pathogenese der beiden Krankheiten steht.

In der Regel zeigen die Beriberikranken im Anfangsstadium mehr oder weniger ausgeprägte kardiovaskuläre Störungen, Ödeme und leichte dyspeptische Beschwerden. Temperatursteigerungen zu Beginn der Krankheit gehört nicht zum eigentlichen Wesen der Krankheit (Shimazono<sup>59</sup>, Miura<sup>60</sup>). Nur bei Shôshin, so heißt man den Zustand bei schwerer Herzinsuffizienz der Beriberikranken, steigt die Temperatur. Bei fieberhaften Zuständen der Beriberi sind meistens Komplikationen vorhanden. Es sei daran erinnert, daß Typhus abdominalis, Influenza und Tuberkulose Beriberikranke besonders leicht befallen. Die kardiovaskulären Störungen sind charakterisiert durch einen merkwürdig raschen Puls, der in der Pulskurve einem Pulsus celer et altus gleicht. Als besonders charakteristisch für die Beriberi soll ein an sehr vielen peripheren Arterien hörbarer Arterienton sein. Bei schweren Beriberifällen findet sich Dilatation

F. Wenckebach<sup>60a</sup>

störungen bei Shôshin

erhöhung des P-R-Inter-

valles bei in Wasser

tauchen. Diese Herz-

störungen zu erklären

Das Ödem fehlt in den frischen Krankheitsfällen fast nie. Neben allgemeinem Ödem sind Hydrothorax, Hydroperikard und Ascites in schweren initialen Fällen beobachtet. Die Untersuchung der Ödemflüssigkeit zeigt wie beim Hungerödem hohen Kochsalzgehalt und niederen Eiweißgehalt. Im Harn sind bei diesen Patienten weder Eiweiß noch Zylinder nachweisbar. Erst wenn schwere kardiovaskuläre Symptome hinzutreten, kommt es zu den Erscheinungen der Stauungsniere.

Die Störungen von seiten des Nervensystems sind das konstanteste und wichtigste Symptom der Beriberi. Die Lahmungen werden ausschließlich durch Läsion der peripheren Nerven und Muskeln hervorgerufen. Die Nervensymptome entsprechen vollkommen den Symptomen

am Unterschenkel am Fußrücken und

am Mundes vor. In späteren Stadien werden auch Sensibilitätsstörungen am Unter-

bauch gefunden. Die Sensibilitätsstörungen treten in der Regel symmetrisch an beiden Körperhälften in gleichem Grade auf. Bald kommen leichte Ermüdbar-

keit und Parästhesien dazu. Wad-

schmerzen. Die Motilitätsstörungen

fallen auf, sie können aber auch unter

anderen Umständen fallen. Die motorischen Lahmungen

die durchaus dem klinischen und anatomischen Bilde der Polyneuritis entsprechen

untersuchen Es zeigte sich, daß der Grundumsatz im Anfang normal ist, aber

schwache) beträchtlich ist Eine für die Beriberi charakteristische Veränderung des Gesamtstoffwechsels wie auch des intermediären Stoffwechsels ist nicht fest zustellen

welche auch penweise auf die Nahrung durch besondere Maßnahmen beschränkt ist Bei dieser Form der Beriberi herrscht das Ödem vor 2 Beriberi die als Komplikation bei Typhus abdominalis, bei Infektionskrankheiten sowie als Wochenbeterkrankung auf tritt J "indruck daß die toxisch aminose auf den periph bei Inanitions-krankheiten Hier treten ebenfalls die Ödeme neben den kardiovaskulären Erscheinungen in den Vordergrund Der Verlauf der Beriberi bei diesen kachektischen Zuständen kann oft ein ungewöhnlicher sein

Die Therapie der Beriberi ist nach der Erkenntnis, daß diese Erkrankung Therapie eine Avitaminose ist, durch Zufuhr des Vitamins B gegeben Instinktmäßig hat man früher vor dieser Erkenntnis Reiskleie und Azukibohnen (*Phaseolus radiatus*) gegeben Seit der Feststellung des Vitamins B hat man sich bemüht, besonders vitamin B reiche Nahrungsmittel zu reichen und die Hefe als das vitamin B reichste Nahrungsmittel am meisten empfohlen Bei besonders bedrohlichen Fällen hat Suzuki<sup>56</sup> ein Extrakt aus Reiskleie hergestellt, der besonders vitamin B reich ist und der subcutan gespritzt wird Suzuki nennt diesen Extrakt aus Kleie Oryzanin Injektion dieses Präparates in Mengen von 0,01—0,03 g

geben

## Vitamin C. Skorbut.

Axel Holst<sup>61</sup> erkannte im Verlaufe seiner Studien über die experimentelle Beriberi, daß das Meerschweinchen anders auf die vitamin B freie Nahrung reagiert als die dem r in 30—40

die Gerste bekamen, ob die Körner in rohem oder geschalttem Zustand gereicht wurden oder ob sie Brot oder Mehl bekamen In allen Fällen wurde Skorbut

Das antiskorbutische Vitamin in C Der Skorbut.



gefunden, nur bei wenigen Tieren gesellten sich die Erscheinungen der Beri-beri noch hinzu. Bereits Holst und Frolich<sup>61</sup> warfen die Frage auf, ob der Skorbut des Meerschweinchens auf eine einseitige Ernährung zurückzuführen sei. Diese Frage war durchaus gerechtfertigt, da man schon vom menschlichen Skorbut wußte, daß er beim Mangel an frischen, grünen Gemüsen und Salaten zustande kommt. Der skorbutverhütende Stoff . . . . .

Pflanzen und der keimenden Samen  
Vitamin C Die Grundkost von

Skorbuts beim Meerschweinchen war 60 ccm Milch, die eine Stunde im Autoklav auf 120° erhitzt war, Hafer und Kleie. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt bei dieser Kost nach ca. 30 Tagen. Bei reiner Körnerkost entwickelt sich bereits nach 10–14 Tagen ein Krankheitsbild, das mit Gelenkschmerzen einsetzt. Die . . . . .

dem Kopf nach unten (scurvy face and position). Die Stellung soll durch Schmerzen im Kiefer und Zahnfleisch bedingt sein. Das Zahnfleisch blutet leicht und zeigt Blutpunkte. Die Tiere gehen in wenigen Tagen zugrunde und verweigern die Nahrung. Skorbutsymptome haben mit Inanition nichts zu tun, da gerade Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke die Tiere befallt, die reichlich Nahrung zu sich führen. Es wurde auch bei anderen Tieren versucht, Skorbut zu erzeugen. So konnte Hart<sup>62</sup> durch ausschließliche Ernährung mit kondensierter Milch an jungen Affen das typische Bild der Moller-Barlow'schen Krankheit bei älteren Affen, das Bild der schweren ulcerösen Stomatitis hervorrufen. Auch bei Hunden und Schweinen wurde durch Fütterung von unter Druck erhitztem denaturiertem Fleisch Skorbut erzeugt. Die Ratte benötigt wie wir bereits bei Besprechung des Vitamins D gesehen haben, das Vitamin C nicht. Die Ratte ist also gegen Skorbut gefeit. Besonders interessant ist der Versuch, daß bei Verfütterung von Rattenlebern, die kein Vitamin C bekommen hatten, skorbutkranke Meerschweinchen geheilt werden. Die Ratte scheint das Vitamin C synthetisieren zu können. Nach McCollum<sup>63</sup> ist der Prachhund gegen Skorbut ebenso gefeit wie die Ratte. Inwieweit der Vogelorganismus Vitamin C bilden kann, erscheint noch nicht geklärt.

Alle grünen Pflanzen enthalten das wasserlösliche Vitamin C, das den Cerealien vollständig fehlt. Darreichung des Vitamins C beugt nicht nur dem Skorbut vor, Vitamin C kann auch die ausgebrochene Krankheit vollständig heilen, besonders wenn es frühzeitig gereicht wird. Auch parenteral zugeführt erwiesen sich die wäßrigen Extrakte grüner Pflanzen und der Früchte als wirksam. Da B und C Faktor immer zusammen vorkommen, ist man bisher noch nicht in der Lage, das C Vitamin isoliert zu studieren. Will man eine Substanz auf ihren C Vitamingehalt prüfen, so verfüttert man mit einem Grund . . . . .

Chemische  
Natur des Vita-  
mins C

löslich, unlöslich aber in absolutem Alkohol. Alle Versuche der chemischen Struktur des Vitamins nur einigermaßen näherzukommen, müssen als mißlungen angesehen werden. Alle Reaktionen, die das Vitamin C geben soll, sind unspezifisch und sagen nichts über die Natur des Vitamins aus. Wegen der guten Wirksamkeit des Zitronensaftes hat man aus Zitronensaft das Vitamin C herzustellen versucht. Das wirksame Mittel ist aber nicht in den stickstoffhaltigen Anteilen des Zitronenpreßsaftes enthalten. Das Vitamin C ist bei der Zubereitung von Nahrungsmitteln außerordentlich empfindlich. Langer dauerndes . . . . .

Kochen zerstört es in gleicher Weise wie eine stark alkalische Reaktion. Schon Erwärmen auf 35–40° verträgt das Vitamin nicht lange. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, die Gemüse zweckmäßig zuzubereiten, sie nicht zu stark zu kochen und das vitaminhaltige Kochwasser nicht wegzuschütten. Gemüsekonserven sind nahezu frei von Vitamin C. Diese Tatsache ist für die Ätiologie des Skorbut's außerordentlich wichtig. Auch die Pasteurierungsmaßnahmen der Milch schädigen das Vitamin C, so daß pasteurisierte Milch nahezu frei von Vitamin C ist. Getrocknete Gemüse sind vollständig unwirksam. Eine einzige Ausnahme machen die Karotten und der Weißkohl, welche nach kurzem Trocknen nichts von ihrer antiskorbutischen Kraft verlieren. Jedenfalls muß man mit dem Trocknen von Milch und Gemüsen sehr vorsichtig sein, um das Vitamin C nicht zu zerstören. Lange lagernde Nahrungsmittel haben stark geschädigtes Vitamin C und keine Heilwirkung.

Der Skorbut des Erwachsenen ist sowohl seinem Wesen, seiner Pathogenese, Skorbut als seiner Erscheinungsart nach durchaus identisch mit dem Skorbut im Säuglings- und Kindesalter, den man früher Möller-Barlowsche Krankheit genannt hat. Der Zusammenhang dieser Erkrankung mit einer fehlerhaften Ernährung oder wie wir heute sagen mit einem Mangel an Vitamin C ist sehr bald erkannt und instinktiv nach den richtigen Heilmitteln, nach grünen Gemüsen gegriffen worden. Zum ersten Male horte man von dieser Erkrankung im 13. Jahrhundert. Aber erst die großen Seefahrten nach Übersee brachten das Krankheitsbild, welches man auch die Krankheit der Seefahrer nannte, zur allgemeinen Kenntnis. Skorbut ist wohl von Scorbeck (holländisch Geschwür im Mund) oder vom altsächsischen Schorbock abgeleitet. Berühmt ist die Fahrt Vasco da Gamas um das Kap der guten Hoffnung, bei der er von 160 Mann Schiffsbesatzung 100 an Skorbut verlor. Die Sterblichkeit an Skorbut war in früheren Jahrhunderten eine erschreckend große. Besonders die Weltflotte Englands hatte stark unter dieser Krankheit zu leiden. Der Skorbut kam auch am Fest

von Skorbutepidemien gebracht, die besonders in Gefangenennagern und auf dem ostlichen Kriegsschauplatz auftraten. Salla und Posenberg<sup>43</sup> sowie Morawitz<sup>44</sup>, Korbisch<sup>45</sup> und andere haben Epidemien beschrieben. Das Charakteristische dieser Epidemien war das Auftreten in den Frühjahrsmonaten, in denen es wenig grüne Gemüse gab. Die Beobachtung, daß in dem unterernährten Deutschland während des Krieges kaum Skorbut aufgetreten ist, spricht eindeutig, daß Unterernährung allein nicht die Ursache des Skorbut's ist. Erst der Mangel an grünen Gemüsen, der auch in den Zeiten höchster Not in Deutschland nicht vorlag, erzeugt den Skorbut. Gerade die furchterliche Zeit der weißen Ruben führt

in M

treten nicht auf, sie können höchstens bei einer bestehenden Organerkrankung die Organerkrankung komplizieren. Die Neigung zur Blutung ist von einer individuellen Komponente noch weitgehend abhängig, so daß auch bei dieser Avitaminose das Fehlen des Vitamins allein noch nicht zur Entstehung der Krankheit ausschlaggebend ist.

Die Kranken klagen zunächst über Allgemeinsymptome wie sie bei beginnenden Infektionskrankheiten geäußert werden: Müdigkeit, Abgeschlagenheit in den Gliedern. Als Frühsymptom an der Haut kann eine trockene, spröde

Abschürfung gewertet werden, so daß manchmal die sichtbaren Hautstellen wie mit Mehl bestreut aussehen Auch ein starkes Hervortreten der Haarbügel (skorbutische Ganshaut) kann zu den Initialsymptomen dieser Krankheit gezählt werden Ist die Krankheit manifest geworden, so beherrscht die Krankheit das Bild Zuerst wird das Zahnfleisch, dann die Muskulatur, ferner das subcutane Gewebe und die Haut befallen Blutungen kommen auch an Gelenken, Niere, Darm zustande Es wäre falsch die Blutung als Initialsymptom zu werten Bei sichtbarer Blutung befinden wir uns bereits einem vollausgeprägten Krankheitsbild gegenüber Die Muskelblutungen sind ein häufiges Anfangssymptom Die Blutungen verändern die Gestalt des Muskels, so daß spindelförmige und groteske Auftreibungen gewisser Muskeln entstehen können Die Hautblutungen können in der Subcutis und an der Oberfläche der Epidermis an den Haarfollikeln sitzen In der Regel bilden sich die Blutungen am Zahnfleisch und am weichen Gaumen sind, am leichtesten aus Die Blutungen an Stellen, die einem Druck ausgesetzt sind, seitdem die Krankheit zur Beobachtung gekommen ist, als charakteristisch eine Sekundärinfektion gesellen so daß eine Stomatitis zustande kommt, deren Ursache aber eine Sekundärinfektion mit Spirochäten und fusiformen Bakterien ist Es ist eine Frage, inwieweit ulceröse Prozesse in der Mundhöhle primär zum Skorbut gehören. Es scheint viel wahrscheinlicher, daß die ulcerösen Prozesse sekundär zum Skorbut hinzutreten oder uns darauf hinweisen, daß die Neigung zu Hamorrhagien nicht durch einen Infekt oder durch eine primäre Blutkrankheit entstanden sind Die Blutungen in das Periost und in die freie Gelenkhöhle sind beim kindlichen Skorbut sehr häufig, beim Erwachsenen sind sie seltener Diese Verschiedenheit hat lange dazu beigetragen, den kindlichen Skorbut, die Moller Barlowsche Krankheit vom Skorbut der Erwachsenen abzutrennen Nachdem die Ätiologie beider Erkrankungen als ein Mangel an Vitamin C aufgefaßt wird, ist diese Trennung umfänglich Die Blutungen beim Kinde treten hauptsächlich an der Knorpelknochengrenze auf wobei noch die Knorpelknochengrenze der Rippen bevorzugt wird In der Morphologie des Blutes beim Skorbut treten keine charakteristischen Zeichen auf Es handelt sich meistens um eine sekundäre Anämie wobei der Farbeindex relativ hoch ist Es wurde beschrieben daß zu Anfang der Krankheit eine Polyglobulie und auch eine ziemlich starke Leukocytose auftritt, die erst bei stärkeren Blutungen einer Anämie weicht Beim Skorbut kann von Anfang an Fieber bestehen, das sich ziemlich hoch bis 39° und mehr steigern kann Fieber ist aber nicht die Regel Sallé\*\* beschreibt Fälle mit starken Blutungen ohne jede Temperaturerhöhung Über die Ursache des Fiebers beim Skorbut ist man über Hypothesen noch nicht hinausgekommen Das Fieber weicht ebenso wie die anderen Krankheitssymptome mit Veränderung der Nahrung Hervorzuheben ist noch, daß bei Skorbut ebenso wie bei allen anderen Avitaminosen die Neigung zu Ödemen besteht Auch Hemeralopie kann sich mit Skorbut kombinieren, d. h. das Fehlen des Vitamins A und C kann gleichzeitig die für das Fehlen jedes der beiden Vitamine typischen Krankheitszeichen auslösen

Skorbut des Säuglings und Kindesalters (Moller Barlowsche Krankheit)

Es hat lange Zeit gebraucht bis sich die Erkenntnis Bahn gebrochen hat, daß die Moller Barlowsche Krankheit ätiologisch mit dem Skorbut des Erwachsenen auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist Der zuerst von Moller gebrauchte Name akute Rachitis hat die ätiologische Betrachtungsweise zu nächst in falsche Bahnen gelenkt, bis Barlow zeigte, daß das Wesen der Krankheit der Skorbut und die Rachitis ein variabler Bestandteil der Erkrankung ist Heute kann man sagen, daß die Moller Barlowsche Krankheit sich

nur insofern — — — — —

tums, Leber

Keller<sup>66)</sup>

alters zu besonders charakteristischen Erscheinungen an den Knochen und an den Gelenken führen kann. Die Knochenveränderungen sind nach den Untersuchungen zahlreicher Pathologen eine besondere Form der Osteoporose, verbunden mit Markschädigungen. Gyorgy<sup>67)</sup> führt in seiner Abhandlung über den Skorbut im Säuglingsalter die pathologisch anatomischen Befunde an Knochen ausführlich an, die sich im wesentlichen von den Feststellungen bei der Rachitis unter

lösungen führen

auch an anderen

uns charakteristische Bilder dieser Vorgänge, wenngleich auch in den ersten Stadien das subperiostale Hamatom nicht darstellbar ist

Der Skorbut kann durch Zufuhr von frischen Gemüsen und Obst vermieden werden. Allzu langes Kochen und Weggießen des Abbruhwassers ist zu vermeiden. Die sog Rohkost enthält reichlich Vitamin C. Durch diese Tatsache ist aber noch keine Berechtigung einer einseitigen Rohkost gegeben. In Gegenden ohne Gemüse und Obst werden zur Prophylaxe Zitronensaft, gekeimte Bohnen

Prophylaxe und Therapie

werden 24–48 Stunden in Wasser feuchten Tüchern ausgebreitet, bis Autoren haben mit den gekeimten

Hulsenfrüchten und mit Zitronensaft gute Erfahrungen bei der Prophylaxe gemacht. Auch

Darreichung von

und besonders

saff und Kohl

Vitamins. Nachfolgende Tabelle nach Chick und Dalyell<sup>68)</sup> zeigt den Gehalt

der verschiedenen Nahrungstoffe an Vitamin C

Quantitative Angaben nach Chick und Dalyell

(Die Werte sind auf Zitronensaft = 100 bezogen)

|  |       |
|--|-------|
| Frischer roher Weißkohlsaft oder Kohlblätter | 110   |
| Frischer roher Apfelsinensaft                | 1000  |
| Weißer Rubensaft                             | 60    |
| Grüne Bohnen                                 | 30    |
| Gekeimte Erbsen, frisch                      | 30    |
| Karottensaft                                 | 7,5   |
| Roter Rubensaft                              | 7,5   |
| Fleischsaft (Ochs)                           | 7,5   |
| Kartoffeln (30 Minuten gekocht)              | 7,5   |
| Frische Kuhmilch                             | 1–1,5 |

Bei den zahlreichen Vitaminstudien amerikanischer Forscher an Ratten wurde wiederholt beobachtet, daß Tiere bei einer Nahrung, die nach unseren te, sich nicht fortpflanzten. Sie glauben, daß diese gestörte weiteren Vitamins zurück-

zufuhre  
bezeich-  
nend  
embryo

# Vitamine und Avitaminosen

Nach Evans und P O Burr<sup>70</sup> ist das E Vitamin unlöslich in Wasser löslich in Ather Al ohol Aceton Essigäther und Schwefelkohlenstoff Es ist beständig gegen Luft und gegen Erhitzen Es wird weder von saurer noch von alkalischer Reaktion geschädigt Auch Destillation im Vakuum bei hoher Temperatur verträgt es Es enthält weder Schwefel noch Phosphor und sei ein schwerflüchtiges gelbes Öl Der Mangel an Vitamin E führt beim Menschen zu einer Zerstörung der Keimdrüsen beim Weibchen zur Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft Das Vitamin F hat nichts mit der Aufhebung der Libido oder der Aktion zu tun sondern äußert sich direkt an den Zeugungsorganen Die Untersuchungen eines so ernsthaften Forschers wie Evans lassen zumindest Aufmerksamkeit auf die gefundenen experimentellen Ergebnisse zu mindest Fortpflanzungsvitamin lenken Erst weiteren Untersuchungen wird die tatsächliche Identifizierung des Vitamins vorbehalten sein

Vitamin A und B haben gewisse Einflüsse auf das Wachstum Man zuerst das Vitamin A kurzweg als Wachstums-substanz bezeichnet Neuerdings ist von H Aron und R Graika<sup>71</sup> von Funk und Dubin<sup>72</sup> u a die Existenz eines besonderen ansatzfordernden Vitamins diskutiert worden das sich von Vitamin A und B prinzipiell unterscheidet Bisher ist kein experimenteller Beweis erbracht daß ein ansatzforderndes Vitamin das sich prinzipiell von Vitamin A und B unterscheidet vorhanden wäre McCollum und seine Mitarbeiter lehnen die Existenz eines solchen Vitamins ab Stepp hat sich ihnen angeschlossen

Das sog Wachstums-vitamin

Über die Mengenverhältnisse in denen die Vitamine in der Nahrung vorhanden sein müssen sind bisher nur wenige Beobachtungen bekannt In letzter Zeit aber mehren sich die Untersuchungen welche zeigen daß auch ein Übermaß von bestimmten Vitaminen Krankheitszeichen auslösen kann und daß gewisse Relationen in der Menge zwischen den einzelnen Vitaminen bestehen müssen So zeigte Frank<sup>73</sup> daß ein Überfluß an Vitamin A in der Nahrung bei den Tieren das Fell struppig die Bruchhaut feucht und die Ohren von einem borkigen Ausschlag bedeckt erscheinen läßt Vitamin B und C zusammengegeben lassen diese Erscheinungen welche durch Überschuß von A hervorgerufen werden verschwinden Vitamin C allein hat keinen Einfluß Vitamin B allein einen günstigen Einfluß G F Hopkins<sup>74</sup> gibt an daß große Gaben von B Vitamin nur dann günstig seien wenn Vitamin A in großen Mengen aufgenommen wird Bleibt aber A hinter B zurück dann gedeihen und wachsen die Tiere schlecht In neuester Zeit hören wir von Kreitmair und Woll<sup>75</sup> daß ein Übermaß von Vitamin D in Gestalt von bestrahltem Ergosterin in Sesamol schwere Ernährungsstörungen auslösen kann Aus all diesen Beobachtungen muß man zweierlei Dinge schließen 1 daß ein Übermaß vitaminreicher Nahrung ebenfalls wie Vitaminmangel Krankheitserscheinungen auslösen kann und 2 daß innerhalb der Vitamingruppen gegenseitige Ausgleichsvorgänge bei übermäßigem Zufuhr stattfinden

Ödemkrankheit

Zu den klinischen Krankheitsbildern die im vorstehenden als Avitaminosen bei der Besprechung der einschlägigen Vitamine abgehandelt wurden muß man auch die Ödemkrankheit zuzählen Die Ödemkrankheit welche immer die Begleiterin der Kriegsnot ist trat auch bei uns zu Zeiten des schwersten Hungers im Kriege auf Sie hielt ihren todbringenden Einzug in den Gefangenennagern bei der ärmeren Bevölkerung in den Irrenanstalten und Gefängnissen Aus dem vorstehenden ist ersichtlich daß Ödeme die den Hungerödemen gleichzusetzen sind bei allen Avitaminosen beobachtet werden Beriberi Skorbut und auch bei den schweren Fällen von Mangel an A und D Vitamin Das Ödem ist hier der Ausdruck einer allgemeinen Unterfunktion der Organe die bei allen

schweren Avitaminosen gleichmäßig in Erscheinung tritt. Während das Ödem bei

den Ernährung zuzuschreiben ist. Fekstein und Rominger<sup>74</sup> zeigten für Säuglinge, daß eine über lange Zeit fortgesetzte Überfütterung mit kohlenhydratreichen Gemischen insofern nicht gleichzeitig ein Überangebot an Mineralen, Eiweiß, Fett und Vitaminen stattfindet, zu chronischen Schädigungen

dahingestellt sein. Sicherlich bestehen aber auch beim Erwachsenen in der abnormen und stets gleichbleibenden eintönigen Zusammensetzung einer Zwangsernährung die Gründe für den Nachschaden, der sich in Ödemen äußert. Es ist in der Ätiologie dieses Zustandes nicht das Fehlen eines Vitamins für die Pathogenese entscheidend, sondern das Zusammenwirken mehrerer stets gleichbleibender Faktoren, die sich mit dem Ausdruck qualitativ und quantitativ unzureichende Ernährung zusammenfassen lassen, wobei der Hauptnachdruck auf qualitativ zu legen ist. In den ausführlichen Abhandlungen über die Ödemkrankheit von Schittenhelm und Schlecht<sup>75</sup> von Jansen<sup>76</sup> und von Schittenhelm<sup>77</sup> in dem Handbuch der Avitaminosen finden sich nähere Angaben über das klinische Krankheitsbild. Gleichet man das fehlerhafte Äquivalenzverhältnis von 1000 kcal pro 100 mg Mineralbestandteile, so vermag man sich die Zusammensetzung der Ernährung in etwa 1000 kcal pro 100 mg Mineralbestandteile vorzustellen, was wiederum eine willkürlich anders zusammengesetzte, eine frei gewählte Kost essen so ver-

## Literaturverzeichnis

### Zusammenfassende Darstellungen

Abhandlungen 6 II

Office  
Food  
of the  
by H.  
Vitar  
The  
Nr 5

ihre Bedeu-  
 Avitamins-  
 pathologische  
 Zustände

Berlin Julius Springer 1927

### Einzelarbeiten

(1) Funk, Casimir Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie  
 München J F Bergmann 1914 — (2) Lunin, H H S Z 5 31 (1881) — (3) Moro  
 Münch med Wschr 1908 Nr 31 — (4) Hopkins, F G Analyst 81, 395 (1906), zitiert  
 nach J of Physiol 44, 425 (1912) — (5) Stepp, W Biochem Z 22, 452 (1909) —  
 (6) Z Biol 57, 135 (1911) — (7) Hopkins, F G J of Physiol 44, 425 (1912) —  
 (8) Osborne, Th B, u L B Mendel J of biol Chem 12, 81 (1912) — (9) Ebenda 45

## Literaturverzeichnis

- Collazo J A, u S N Gohse Biochem Z 139 285 (1923) — (50) Asada, K Ebenda  
 141 166 (1923) 142 44 165 (1923) 143 387 (1923) — (53) Lawaczek Heinz H S Z  
 120 229 (1923) — (54) Levene P A J of biol Chem 79 460 (1928) — (55) Funk C  
 J of Physiol 43 395 (1911) Munch med Wschr 1913 Nr 36 — (56) Suzuki U T Shi  
 murau S Odake Biochem Z 43 89 (1912) — (57) Jansen B C P u W F Donath  
 Reprint from the Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Nederl Indie  
 Anno 1 September 1917 Weltevreden Batavia Polf & Co zitiert nach Steppu György  
 4 616 (1882) — (59) Zitiert nach Shimaz no Beriberi In Steppu György Avita  
 minosen — (60) Miura K Arch Schiffs u Tropenhyg 10 646 (1906) — Beriberi oder  
 Therapie 1913 — (60a) Aalsmeer W C u K F Wenckebad Wien Arch inn Med  
 16 193 (1929) — (61) Holst Axel u Theodor Fröhlich Z Hyg 72 1 (1912) 75 334  
 (1913) — (62) Hart K Virchows Arch 205 367 (1919) — (63) Salle V u Rosenberg  
 Erg inn Med 19 31 — S auch Salle V in Steppu György Avitaminosen —  
 (64) Morawitz Jahreskurs für ärztliche Fortbildung 1919 Munch med Wschr 6, 399  
 — Bergmann Staehelin Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl 4 I — (65) Korbach  
 Dtsch med Wschr 1919 Nr 7 — (66) Czerny u Keller Des Kindes Ernährung 1 Aufl  
 2 1917 2 Aufl, 2 1925 — (67) György P Der Skorbut im Säuglings und Kindesalter  
 In Steppu György Avitaminosen S 403 — (68) Chick H u W Dalyell Wien klin  
 Wschr 1919 Nr 32 1219 — (69) Bishop K S u H M Evans Amer J Physiol 63  
 396 (1922/23) — (70) Evans H M u P O Burr Proc nat Acad Sci U S A 11  
 Nr 6 334 (1923) zitiert nach Ber Physiol 33 90 (1926) — (71) Aron H u R Gralkain  
 Oppenheimer Handbuch der Biochemie 2 Aufl 6 (1924) — (72) Frank, A Mschr  
 Kinderheilk 2 147 (1923) — (73) Hopkins F C Brit med J 2 691 (1923) —  
 (74) Schittenhelm u Schlecht De Ödemkrankheit Berlin Julius Springer 1919  
 Sonderausgabe aus / exper Med 9 — (5) Jansen W H Die Ödemkrankheit Studien  
 über die Physiologie der Unterernährung und der Ödempathogenese Habilitationsschrift  
 Leipzig Vogel 1920 — (76) Eckstein u Lominger Physiologie und Pathologie der  
 Ernährungs und Verdauungsvorgänge im frühen Kindesalter Handbuch der normalen  
 und pathologischen Physiologie 3 1927 — (77) Schittenhelm A Ödemkrankheit  
 In Steppu György Avitaminosen S 738 — (78) Oehme C Grundzüge der Ödem  
 pathogenese mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt Erg inn  
 Med 30 (1926)



hervor unter Berücksichtigung der

••

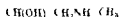
Avitaminosen — Ebenda 23, 66 (1923) — Die Vitamine — In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 6 1143 (1928) — Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände — Enzyklopädie der klinischen Medizin Herausgegeben von W. Steppa P. György Berlin Julius Springer 1927

Pathologie vorwärtsführt. Hier sind neue Erkenntnisse zu erhoffen, die uns Wegweiser sein können wie wir Heilvorgänge dem natürlichen Geschehen des Heilvorganges im Organismus angleichen und damit eine wirkliche Naturheilkunde betreiben können. Naturheilkunde ein Wort das durch Schwindler und falsche Propheten diskreditiert wird konnte hier durch eine sinngemäße Anwendung der Hormone gedanklich und stofflich neu aufgebaut werden. Es soll in diesem Abschnitt weder auf die Physiologie noch auf die Klinik der endokrinen Organe im Detail eingegangen werden da der Umfang dieses Buches nicht ausreicht um dieses wichtige Teilproblem des Stoffwechsels in seiner Ganzheit darzustellen. Es sei lediglich der Chemismus der Inkrete, soweit er bisher bekannt ist, abgehandelt und seine Bedeutung gewürdigt.

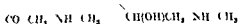
Das erste Inkret welches in seinem chemischen Aufbau erkannt wurde ist das Inkret der Nebenniere das Adrenalin oder Suprarenin. Oliver und Schafer<sup>1</sup> haben im Jahre 1894 gefunden daß ein Extrakt aus der Marksubstanz der Nebenniere irgendwelcher Tiere den Blutdruck außerordentlich zu erhöhen imstande ist. Takamine<sup>2</sup> hat den wirksamen Stoff kristallisiert und Adrenalin benannt. Die chemische Konstitution wurde von Friedmann<sup>3</sup> ermittelt und das Adrenalin als Brenzcatechinderivat erkannt. In der Seitenkette befindet sich ein Aminoathanol, in welchem ein H Atom der Aminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert ist.

OH

OH



Das Adrenalin wurde zuerst als Racemkörper von Stolz<sup>4</sup> in den Hochster Farben synthetisiert. Das natürliche Adrenalin ist linksdrehend, das synthetische zunächst ein Racemkörper. Flacher<sup>5</sup> führte die Spaltung des synthetischen Racemkörpers in seine aktiven Komponenten durch. Das linksdrehende, dem natürlichen Adrenalin entsprechende Produkt ist viel wirksamer als das rechtsdrehende. Die ursprüngliche Stolz'sche Synthese läßt Brenzcatechin und reines Chloracetylchlorid in siedender benzolischer Lösung aufeinander einwirken. Es entsteht dabei das Monochloracetat des Brenzcatechins. Dieses Produkt wird nach Ott<sup>6</sup> durch Erwärmen mit 5–10% Phosphororychlorid in Chloracetylacetylchlorid umgewandelt. Nach der ursprünglichen Synthese von Stolz wird das Chloroketon durch Methylamin in das Methylaminoketon übergeführt und dieses zum racemischen Adrenalin reduziert.



Eine neuere Synthese stammt von Nagai<sup>7</sup> der Directylprotocatechualdehyd mit Nitromethan kondensiert. Dieses Produkt wird mit Essigsäure und Zinkstaub bei Gegenwart von Formaldehyd reduziert. Die entrichtete Lösung wird zur Ab-

## XV. Die Hormone.

Die Lehre von  
dem Zusammen-  
wirken endokri-  
ner Organe

Der Name Hormon (*ôgwaio* = ich rege an) stammt von Starling und Bayliss. Bei ihren Studien über die äußere Sekretion des Pankreas und deren Erregung fanden sie, daß die Wirkungsweise des Sekretins nur als die Wirkung eines chemischen Boten, den sie Hormon nannten, zu erklären sei. Alle Drüsen, die ihr Sekret nicht durch einen Ausführungsgang auf irgendeine Schleimhautfläche entleeren, sondern ihr Sekret ins Blut schütten, nennt man „inkretorische Drüsen“ oder „Hormondrüsen“.

Hormone sind Substanzen, die Wirkungen im Organismus auslösen können. Sie haben, Hormone leicht zu unwirksamen, sofern er dies nicht vermag, im Harn zur Ausscheidung zu bringen. Es wird ein dankbares Forschungsgebiet sein, Hormone in den Ausscheidungsorganen aufzusuchen und ihre Veränderungen im intermediären Stoffwechsel zu erforschen. Man spricht bisher lediglich von Hyper- und Hypofunktionen endokriner Organe und der dadurch hervorgerufenen Krankheitszustände. Wahrscheinlich wird es auch Krankheitszustände geben, bei denen das Krankheitsbild nicht durch eine übermäßige oder zu geringe Funktion des endokrinen Organes ausgelöst wird, sondern dadurch zu Stande kommen, daß Hormone nicht rasch genug ausgeschieden oder nicht rasch genug zerstört werden. Die Bedeutung der inkretorischen Drüsen wurde zuerst von den Klinikern und nicht von den Physiologen erkannt, indem sie schon lange, bevor man Inkrete näher präzisieren konnte, darauf hinwies, daß bei Erkrankung verschiedener Drüsen charakteristische Krankheitsbilder entstehen. Wir sehen, daß fließende Übergänge vom normalen zum pathologischen Geschehen gerade durch Über- und Unterfunktion der endokrinen Drüsen ausgelöst werden. Keine dieser Drüsen wirkt als selbständiges Organ, sondern jede inkretorische Drüse steht in Abhängigkeit von allen Drüsen innerer Sekretion. Wenngleich auch ein Zusammenspiel gewisser Inkretorgane: Hypophyse, Schilddrüse, Geschlechtsdrüse einerseits (Stoffwechsel), Schilddrüse, Nebenniere, Geschlechtsdrüse andererseits (Geschlechtsfunktion), uns besonders assoziierte endokrine Organe veranschaulicht, so muß man sich doch vergegenwärtigen, daß das ganze Konzert endokriner Organe nur dann zusammenklingt, wenn keines dieser Organe aus dem Zusammenspiel ausfällt.

Von dem Zusammenwirken sämtlicher endokriner Organe hängt das Aussehen, der Typ des Menschen ab. Das wechselvolle Formenspiel in der äußeren Gestaltung des Menschen, das Hervortreten gewisser äußerer Kennzeichen der Rasse sowie des Geschlechts und nicht zuletzt auch des Intellektes und der Gemutsanlage hängen von inkretorischen Funktionen ab. Die alte Lehre der Humoralphysiologie und pathologie erlebt in der Lehre von den Hormonen ihre Wiederauferstehung. Hier ist der Weg, der sowohl Physiologie als auch

ist die Wirksamkeit des Adrenalins universell. Besonders empfindlich ist die Gefäßmuskulatur, welche schon auf Bruchteile eines Milligramms eine Kontraktion zeigt (Gefäßpräparat von P. Freundlenburg). Die Wirksamkeit des Adrenalins auf die Gefäße ist aber nicht nur konstriktorisch sondern auch in ganz geringem Maße dilatatorisch. Die Herzkranzgefäße, welche nur vasodilatatorisch versorgt werden, können durch Adrenalin erweitert werden. Die Einwirkung des Adrenalins auf den Intestinaltraktus ist nicht einheitlich, da die sympathischen Fasern am Intestinaltrakt teils fördernd teils hemmend wirken. Eine orale Gabe von Adrenalin hat auf Magen- und Darmkanal keinen Einfluß, da das Adrenalin im Magen-Darm-Kanal zerstört wird. Eine besondere Bedeutung erlangt das Adrenalin in seiner Einwirkung auf die Bronchialmuskulatur, da eine Sympathicusreizung eine Fischklaffung, bei Bronchialmuskulatur hervorruft. **Bronchialkrampf beim asthmatischen Anfall wird momentan durch Adrenalin aufgehoben.** Auch auf die glatte Muskulatur des Uterus und den Blasen-tonus ist eine Wirkung sichtbar. Der Blasenmus wird durch Adrenalin verringert. Uteruskontraktionen dagegen angeregt. Die durch Adrenalin erzeugte Mydriasis erfolgt durch Kontraktion des Musculus dilatatorius. Am ausgeschnittenen Froschauge kann das Adrenalin noch in einer Konzentration von 1:20 Millionen nachgewiesen werden. Da aber diese Wirkung, nicht für Adrenalin spezifisch ist, eignet sich diese sehr empfindliche Reaktion nur zur Feststellung von Adrenalinlösungen, aber nicht zum Nachweis von Adrenalin in den Körperflüssigkeiten.

Adrenalin bewirkt eine Ausschüttung von Cholesterin aus der Leber. Es wird mit großer Wahrscheinlichkeit ein glycolytisches Ferment in der Leberzelle aktiviert, das das Glucogen verzuckert. Der von Claude Bernard entdeckte Zuckerstich (S. 286-289) wirkt zum Teil über den Sympathicus auf die Nebenniere, indem durch den Stich eine Erregung des Sympathicus und damit eine Ausschüttung von Nebennierenkret hervorgerufen wird.

Das Inkret der Nebennierenrinde ist nicht bekannt. Die Nebennierenrinde ist mesodermaler Herkunft und enthält im wesentlichen Lipide. Das einzige, was wir über die Funktion der Nebennierenrinde wissen ist daß Überfunktion der Rinde, wie wir sie bei kropfartigen Abnormen der Rinde finden, zur ge-  
 irismus und zu übermäßiger  
 sch ist der frühzeitige Tod bei  
 auf die Exstirpation der lebens-  
 in von adrenalinfreiem Rinden-

extrakt kann im Tierversuch die hochgradige Anämie und Dyspnoe vorübergehend beseitigt werden (Freundlenburg<sup>12</sup>).

Addison<sup>13</sup> hat als erster darauf hingewiesen, daß beim Menschen durch Ausfall der Nebennieren Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden deren hervorstechendste Zeichen starke Abmagerung, Pigmentierung der Haut, niedriger Blutdruck, Hypoglykämie und außerordentlich leichte Ermüdbarkeit sind. Es sind die gleichen Krankheitszeichen die wir bei der experimentellen Entfernung der Nebennieren im Tierversuch sehen und im wesentlichen mit

des Nebennierenmarkes, auf uns in ihrer Symptomatologie bekannt. Alle Versuche, die essentiellen Symptome beim Menschen auf einen Hyperadrenalismus zurückzuführen sind gescheitert. Kropfartige Bildungen an der Nebenniere kommen wie oben bereits ausgeführt wurde nur in der Rinde vor, die kein Adrenalin erzeugt.

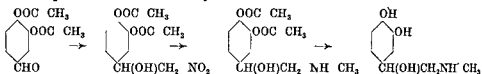
Die Tatsache, daß das Adrenalin per os genommen vollständig zerstört und unwirksam wird, hat den therapeutischen Anwendungsbereich des Adrenalins

Nebennierenrinde

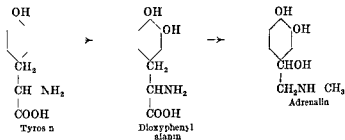
Krankheiten der Nebennieren

Einwirkung des Adrenalins

spaltung der Acetylgruppen mit Salzsäure versetzt. Es scheidet sich beim Eindampfen im Vakuum das krystallinische Adrenalinchlorid aus.



Die Vorstufe des Adrenalins im Organismus ist mit großer Wahrscheinlichkeit das Tyrosin. Wir haben bei der Besprechung der Pigmente gesehen, daß das Nebennierenmark und gewisse Zellen der Haut aus Tyrosin Brenzcatechin entstehen lassen können. Raper<sup>8</sup> hat ein Ferment im Mehlwurm (*Tenebrio molitor*)



die Methylierung an der Aminogruppe statthalt und erst sekundär die atypische Decarboxylierung erfolgt.

Quantitative Bestimmungsmethoden des Adrenalins im Organismus sind bisher wohl angegeben, aber immer wieder als unzuverlässig verlassen worden. Man kann wohl den Adrenalinegehalt einer herausgenommenen Nebenniere und den Gehalt von Adrenalinlösungen bestimmen. Im Blute ist aber die Konzentration viel zu gering, um richtige Werte zu bekommen. Die chemischen Bestimmungsmethoden beruhen auf der Grünfärbung mit Eisenchlorid und der Blaufärbung mit Vanillin.

so tritt nach 2—3 Tagen Unlust auf. Tiere liegen kraftlos am Boden, es entwickeln sich Lahmungen, die Körpertemperatur sinkt. Unter Dyspnoe, Herzschwäche und allgemeiner Prostration gehen die Tiere zugrunde. Das Körpergewicht sinkt während der kurzen Krankheitszeit sehr schnell, schneller als es durch Verweigerung der Nahrungsaufnahme zu erklären ist. Bei diesen Tieren besteht Hypoglycämie. Die Leber ist glucogenarm, eine Tatsache, die man nur durch einen im Hunger gesteigerten Kohlenhydratverbrauch erklären kann.

Das Symptomenkomplex heißt „Adrenalinmangel“. Nach einer Operation entfernt werden, treten die schweren Störungen auf, die man auch nach totaler Nebennierenexstirpation findet (Biedl<sup>11</sup>).

Das Adrenalin wirkt exquisit auf den Sympathicus als Stimulus. Verschiedene Autoren bezeichnen das Adrenalin als den „verflüssigten“ Sympathicus. Da überall im Körper sympathisch innervierte Organe vorhanden sind,

Obwohl diese Formel von Kekulé 1858 aufgestellt wurde, so besteht doch kein Zweifel, daß Kekulé der erste war, der die Struktur der Kohlenwasserstoffe als Ketten betrachtet. Die Konstitution einer organischen Verbindung kann erst dann als erwiesen angesehen werden, wenn es gelingt, sie synthetisch aufzubauen. Diese Tat vollbrachte Harigton<sup>20</sup> die Kekulé'sche Struktur der Benzolringtheorie durch die Untersuchung der Kohlenwasserstoffe mit Dujovitzsch nicht nur bestätigt, sondern auch die Wasserstoffbestimmung bestätigt.

an Stelle des Jods in das Thyron  
gepaarte Jod genau der Menge  
jodfreie Produkt das Desjodotyron  
wandte Aminosäure D-Asparat  
Hydrochinon p-Oxybenzoesäure  
Abbau wurde das Desjodotyron  
Beta-n-Übergeföhrt Desoxy-  
Abspaltung von Trimethylamin  
an der Doppelbindung in eine  
deschleimwiederum in eine  
warler molekulare Abfuhr  
frei der Hargraves und Bar-

De Synthese geht von 3-*n*-Methyläthylenketon kondensiert mit Diazotierung der Nitrogruppe wird das Cyanhydrat nach Stephen<sup>22</sup> ein Aldehyd, kann aus diesem Aldehyd die Sowohl das analytisch gewonnene

Sowohl das analytisch gewonnene Thyroxin als das aus dem Harn gewonnene Thyroxin sind als racemische Körper vorzulegen. Thyroxin ist eine kristallisierte Substanz, aus der es möglich ist, Stoffe zu gewinnen, die wirksamere als das synthetisch gewonnene Thyroxin sind. Harn thyroxin gelang Harington als ein Salz, das dreimal so wirksam als das synthetische Thyroxin ist. Schilddrüse wird als Thyroxin enthalten Jod als Thyroxin gewonnen.

Wie wir bereits oben betrachtet haben, ist die Mischkette gegeben  
 laß außer dem Thyroxin noch atirjhaltiges Selen in der Schilddrüse  
 vorhanden sind, die eine dem Thyroxin ähnliche Wirkung  
 haben können. Barger und Harter gelang es, in ihrer isolierten  
 Thyroxin nicht in freier Zustände, sondern in der Schilddrüse  
 daß es in peptidischer Verankerung in der Schilddrüse vorkommt.

metamorphose sei es die von Reil H. nicht gefundene Tatsache, daß hier mit Schilddrüse gefüllt ist, wurde gegen A. H. Strödel tentativ und zwar parallel dem Jodgehalt der Schilddrüse habe ich nicht spezifisch für das Thyroxin erwiesene Selen wieder festgestellt. Ich für quantitative Hormonbestimmungen klar.

### Synthesis

eingeschränkt. Größere Gaben Adrenalin per os haben immer eine unberechenbare Wirksamkeit. Es ist nicht vor auszusehen, wieviel zerstört und wieviel resorbiert wird. Eine Substitutionstherapie bei Addison'scher Krankheit ist aus diesem Grunde unmöglich. Bei subcutaner Zufuhr tritt nur kurz dauernde Wirkung ein, das Adrenalin verpufft in wenigen Minuten. Die Domäne der Adrenalintherapie ist die symptomatische Beeinflussung des Asthmaanfalles durch die Einwirkung auf den Sympathicus, der den durch den Vagus bedingten Krampf der Bronchialmuskulatur paralyisiert. Da die Coronargefäße vom Sympathicus nur vasodilatatorische Fasern beziehen, kann auch bei Krampf der

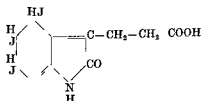
meistens ohne Erfolg. Einen Erfolg von Adrenalin in Kollapszuständen habe ich nur im anaphylaktischen Kollaps gesehen. Ein naher Verwandter des Adrenalins ist das aus dem Epheuextrakt dargestellte Ephedrin (Formel s. S. 104). Es ist viel schwächer wirksam als das Adrenalin, hat aber die angenehme Eigenschaft, per os gegeben, im Darm nicht zerstört zu werden. Ephetonin ist das synthetische Ephedrin. Bei chronischer Gabe kann man unter Umständen Adynamie mit Ephetonin bessern.

Thyreoidin

Die alten Versuche von Schiff<sup>14</sup> über die Folgen der Schilddrüsenexstirpation beim Tiere im Jahre 1854 blieben lange Zeit vergessen, bis in den achtziger Jahren die Klinik des Morbus Basedowni und des Myxödems physiologisch begründet wurde (Kocher<sup>15</sup>, Reverdin<sup>15</sup>). Friedrich Müller<sup>16</sup> und Magnus Levy<sup>17</sup> zeigten die Steigerung des Grundumsatzes bei Hyperthyreoidismus. Das gegenteilige Verhalten bei Myxodem wurde erst später erkannt. Der Stoff der Schilddrüse, welcher einen so entschiedenen Einfluß auf den Organismus ausübt, enthält Jod. Baumann<sup>18</sup> war der erste, der organisch gebundenes Jod als regelmäßigen Bestandteil der Drüse nachwies. Es ist heute noch unklar, wo im anatomischen Substrat der Jodeiweißkörper gebildet wird. Es ist wahrscheinlich, daß das Kolloid den Jodeiweißkörper enthält und daß dieser als Sekretionsprodukt der spezifischen Schilddrüsenparenchymzellen aufzufassen ist. Als einer der größten Fortschritte der letzten Jahre kann man die konstitutionelle Aufklärung des Schilddrüseninkretes hinstellen. Dabei bleibt es allerdings noch fraglich, ob wir es bei der Schilddrüse nur mit einem Inkret oder mehreren Inkreten zu tun haben. Jedenfalls ist das Inkret der Schilddrüse, das eine besondere Einwirkung auf die sympathischen Nervenfasern und wahrscheinlich auch

Thyroxin

auf gewisse zentrale Regulationsorgane hat, in dem Thyroxin. Kendall<sup>19</sup> hat in mühevoller Arbeit aus 3000 kg frischer Schilddrüsen eine Substanz isoliert und kristallisiert, die er Thyroxin nennt. Dieses Inkret hat in Mengen von Milligrammen eine ausgesprochene Schilddrüsenwirkung. Kendall glaubte, daß das Thyroxin eine 1,2,3 Trihydro 4,5,6 trijod indolpropionsäure sei.



Klarung nahelegend daß die Erscheinungen des Hyperthyreoidismus auf einer Ausschüttung von Schilddrüseninkret zurückzuführen sind. Es ist noch vollständig unklar welche Vorgänge diese Ausschüttung von Schilddrüseninkret auslösen. Wir wissen nicht inwieweit hier nervöse Vorgänge oder rein stoffwechselchemische Vorgänge eine auslösende Rolle spielen.

Die Untersuchungen von Tellenberg<sup>23</sup> ist es wahrscheinlich, daß ein großer Teil der Kropfentstehung ein Problem da wir ebenso mit Sicherheit wissen, daß der Kropf aus rein endogenen Ursachen (Pubertät, Schwangerschaft, Menopause) entstehen kann. Es dürfte die logische Folge dieses divergenten Entstehungsmechanismus sein, daß mit Jodzufuhr in Gestalt des Vollsalzes oder anderer geringer Mengen Jod das Kropfproblem nur zum Teil gelöst ist.

Die Berichte, die über das Vollsalz vorlegen, zeigen, daß bei einem großen Teil der Bevölkerung ein guter Einfluß und ein Zurückgehen der Kropfe zu verzeichnen ist. Es fehlt aber auch nicht an Stimmen und zwar aus angesehenen Kliniken, die von Hyperthyreosen berichten, welche auch nach kleinsten Jodgaben ausgelöst wurden. In dieser Diskrepanz der Erscheinungen ist die ganze Schwierigkeit des Jodproblems beim Kropfe veranschaulicht. Wir wissen nicht, wie die Schilddrüse des einzelnen Individuums auf Jod reagiert, da wir über den Mechanismus der Thyroxinbildung noch keinen Bescheid wissen. Sicher scheint nur eine Beobachtung zu sein, daß das Jodangebot nicht zwangsläufig zu einer vermehrten Thyroxinbildung führt, daß aber ein vermehrtes Jodangebot bei einer an sich normalen Schilddrüse den Mechanismus einer verstärkten Thyroxinbildung und -ausschüttung auslösen kann.

Über die Anwendung des Thyreoidins ist zu dem bereits auf S. 702 und oben Anwendung des Thyreoidins über die Gabe von Thyreoidin bei Entfettungskuren. Gesagten nichts hinzu zuzufügen. Ständige Kontrolle der Herzaktion und des Urins auf Zucker sind die unbedingten Erfordernisse einer Schilddrüsenanwendung. Bei Kretinen und Strumipriven kann Schilddrüsensubstanz in sehr großen Dosen (täglich 3-6 g und mehr) ohne Schaden gegeben werden. Jedoch habe ich schon wiederholt beobachtet, daß auch bei Kretinen eine Überdosierung Teilsymptome eines Hyperthyreoidismus auftreten lassen kann.

Die gleiche Vorsicht wie bei Entfettungskuren muß man auch bei der Thyreoidinanwendung zur Entwässerung Ödemkranker betätigen und streng auf hyperthyreotische Zeichen während der Anwendungszeit achten. Es sei noch bemerkt, daß Schilddrüsengabe außer bei diesen beiden Anwendungsgebieten (Entfettung und Entwässerung) bei verschiedenen Zuständen empfohlen wurde. Ein Erfolg ist aber nur in den bereits besprochenen Anwendungsfällen festzustellen gewesen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die weitere Erforschung der in der Schilddrüse gebildeten Substanzen mit der Entdeckung des Thyroxins nicht abgeschlossen ist.

Die vier Nebenschilddrüsen sind selbst in ihren lokomotorischen Organen (Knochen) in Teil der Ausfallserscheinungen, die früher bei Schilddrüsenentfernungen auftraten, sind auf gleichzeitige Entfernung von Nebenschilddrüsen zu beziehen (Tetanische Schichtstar Erkrankungen der Knochen und Zähne). Die Nebenschilddrüsen stehen in enger Beziehung zum Mineralstoffwechsel. Bei einer durch Nebenschilddrüsenentfernung hervorgerufenen Tetanie finden sich neben den tetanischen Symptomen niedrige Calciumwerte im Blute, das Phosphat Ion in normaler Konzentration. Über die Theorie der Tetanie s. S. 73. Hier sei nur nochmals wiederholt, daß eine Störung des Säure-Basen Gleichgewichts im Sinne einer Alkalose nicht die Ursache, sondern nur eine Begleiterscheinung ist. Auch

in Neben  
schilddrüsen  
entfernt  
kann bei



Seitdem durch Baumann<sup>18</sup> der Jodgehalt der Schilddrüse (Jodothyrim) entdeckt war wurde nach genaueren Methoden zur Jodbestimmung in organischen Substanzen neben anorganischem Jod gefahndet. In neuester Zeit hat v. Fellenberg<sup>25</sup> ausgedehnte Untersuchungen über den Jodgehalt aller in der belebten und unbelebten Natur vorkommenden Substanzen ausgeführt und eine Mikromethode geschaffen die den Jodgehalt bis zu  $\frac{1}{1000} \text{ g} = 1 \gamma$  Jod zu bestimmen

Forscher in seinem besonderen Laboratorium erzielten Analysen durchaus brauchbar und gaben erstmals eine Grundlage zur Beurteilung der Jod- und der Schilddrüsenwirkung

Physiologie

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons läßt sich mit zwei Schlagworten charakterisieren. Wirkung auf die Gesamtheit der Verbrennungsvorgänge und Wirkung auf den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Die Einwirkung auf den Grundumsatz wurde bereits beim Grundumsatz (§ S. 28) besprochen. Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen daß das synthetische Thyroxin ebenfalls auf den Grundumsatz Einfluß hat daß aber nach unseren Erfahrungen getrocknete Drüse in Gestalt von Thyreoidintabletten meistens wirksamer ist. Wahrscheinlich spielt hier der Komplex der anderen jodhaltigen Substanzen der Schilddrüse deren Konstitution wir noch nicht kennen eine Rolle. Die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyreoidins tritt erst 3—4 Tage nach der Einnahme in.

Thyreoidin kann aber

werden. Die Dosierung

allmählich bis zu 10 mg

des Thyroxins verknüpft sind die Einwirkungen des Thyroxins auf den Kreislauf. Sowohl das Herz als auch die Gefäße werden über den Sympathicus durch das Schilddrüseninkret beeinflusst.

Wasserhaushalt ist von Eppinger<sup>16</sup>

sehr starke Gewichtsabnahme nach

Wasserverlust. Die Entwässerung

durch Thyreoidin hat bei nephrotischen Ödemen zu guten Erfolgen geführt. Beim Wasserstoffwechsel haben wir bereits auf S. 620 auf diese Eigenschaft des Schilddrüseninkrets hingewiesen und die Theorien erörtert die sich besonders an die Ellingerschen kolloidchemischen Vorstellungen über Entquellung der Eiweißkörper an die diuretische Wirkung des Thyreoidins geknüpft haben.

Das Kropfproblem

Der Kropf d. h. die Vermehrung der Schilddrüsensubstanz ist an sich kein Zeichen einer vermehrten oder verminderten Funktion. Es ist falsch aus der Größe eines Inkretorgans irgend etwas über seine Funktion auszusagen. Dies

nur jodfreies Globulin Jodthyreoglobulin

denen Kolloid vorhanden ist. Der Gehalt an J

parallel dem Gehalt an Kolloid. Über die Beziehungen des Kolloids zum Thyroxin sind wir noch im unklaren. Nachdem wir aber wissen daß in dem Kolloid die wirksame Substanz vorgebildet ist und bei Morbus Basedowni meistens nur geringe Kolloidmengen in den derben Strumen vorhanden sind so ist die Er

Versuche von Riddle zeigen auf einen besonderen Zusammenhang von Thymus und Funktion der Nebennierenrinde. Es soll nach Entfernung der Nebennieren eine Regeneration der Thymus entstehen. Die Thymusanalyse soll durch Überfunktion der Nebennierenrinde beschleunigt werden.

Abdrucken<sup>34</sup> und andere  
daß man bisher noch keine  
der Thymusdrüse ziehen kann

Die von den Klinikern und besonders von Rath<sup>35</sup> gefunden persistierende Thymus hat wiederholt zur Beobachtung geführt, daß es Fälle von Veranlassung gegeben (Status thymico lymphaticus). Hierbei unterscheidet einen Status thymicus und einen eigentlichen Status thymico lymphaticus. Der letztere sei besonders ausschlaggebend für die Haltbarkeit eines Organismus gegen exogene Noxen. Bisher ist eine therapeutische Anwendung von Thymusextrakt noch nicht systematisch überprüft worden. Es muß man aber den Chemosmus des in der Thymus enthaltenen Hormons berücksichtigen.

Die Hypophyse besteht aus mehreren zweifeln in der anatomisch und physiologisch vollständig getrennten Teilen. Im Vorderlappen und dem Hinterlappen Biedl<sup>10</sup> tritt für die Abtrennung der Hinterlappen funktionell getrennten Teiles, der zwischen Vorder- und Hinterlappen liegt und Pars intermedia genannt wird, ein.

Hypophyse  
Anatomie

Der Vorderlappen der Hypophyse die Endhypophyse entwickelt sich aus vier Ausbuchtungen der Rachenwand und der Ventralen in eine gemeinsame Höhle, den pharyngo hypophysären Focuss bildet. Da aus dem Ektoderm entstehende und als Vorraum bezeichnete Ausbuchtung bildet die sog Pars tuberalis, die den Hypophysenstiel in Form der Infundibulum und prammillären Lappchen umgibt, während die zweit ebenfalls ektodermale Bucht, die Rathkesche Tasche die Hauptblase des Hinterlappens bildet. Die Zwischenlappchen spielt. Die zwei vom Entoderm stammenden Buchtungen bilden mittlere Divertikel und die Seeselsche Tasche bilden die Anlage zum eigentlichen Hinterlappen der Hypophyse (Woerdemann<sup>31</sup>, Brunn<sup>32</sup>). Der Hinterlappen der Hypophyse bildet die Zwerghypophyse ab.

Mar-  
mega  
Späterhin wurde gefunden, daß auch der thymische Pseudowuchs mit übermäßiger Unterlänge und übermäßiger Klüftbreite der Arme mit einer Überfunktion des Vorderlappens zusammenhängt. Man glaubte, daß eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens in der Wachstumsperiode zu Riesenwuchs und eine Überfunktion in der Periode des ausgewachsenen Menschen zu Akromegalie führt. Es hat sich aber gezeigt, daß sich beide Formen der Wachstumsänderung nicht so scharf trennen lassen, weshalb die Beobachtungen der Akromegalie in die Periode des Erwachsenen fallen. Andererseits sieht man auch bei ausgewachsenen Riesen mit großer Unterlänge meistens unproportioniert große Hände und Füße.

Störungen der  
Hypophysen-  
funktion u. ihre  
klinischen Er-  
scheinungs-  
formen

Die Unterfunktion des Vorderlappens führt zum Zwerghwuchs. Der hypophysäre Zwerg ist vollständig proportioniert. Er sieht aus, als wenn man einen normal gewachsenen Menschen durch eine Verkürzungsglas betrachten würde. Da die Akromegalie entsprechende entgegengesetzte Krankheitsbild die Akromikrie, ist außerordentlich selten.

Auf das Krankheitsbild des Diabetes insipidus ist bei der Besprechung des Wasserwechsels hingewiesen worden. Dieser Störung des Wasserwechsels liegt als Substrat eine Funktionsänderung des Hinterlappens zugrunde.

die Entgiftungstheorie, welche eine Entgiftung methylierter Guanidine durch die Nebenschilddrüse zur Voraussetzung hat, ist nicht erwiesen. Das greifbare Resultat aller Untersuchungen, welche die Erforschung der Wirkung der Nebenschilddrüse zum Ziele hatten, ist die Tatsache, daß der gesamte Mineralstoffwechsel nach Nebenschilddrüsenentfernung verändert ist, und daß die Erniedrigung des Kalkspiegels im Serum als Ausdruck der Veränderung des Gesamtmineralmilieus aufzufassen ist.

Das Inkret der Epithelkörperchen

Collip<sup>30</sup> benutzte den niederen Kalkgehalt des Serums nach Nebenschilddrüsenentfernung als Testobjekt, um den Inkretstoff der Nebenschilddrüsen nachzuweisen. Ist in dem zu untersuchenden Extrakt Inkretstoff vorhanden, so gehen die Blutkalkwerte in die Höhe. Gleiche Beobachtungen lassen sich auch bei normalen Tieren, aber in viel stärkerem Grade an parathyreopriven Tieren erzielen. Collip<sup>30</sup> gewann seine Extrakte durch Extrahieren von Ochsenepithelkörperchen mit 5proz. Salzsäure in der Hitze. In dem entweißten Extrakt kann das Hormon durch Aussalzen niedergeschlagen werden. Collip und Clark<sup>30</sup> nehmen aus diesem Grunde an, daß das Hormon proteinartigen Charakter hat. Über die Natur des Hormons gibt Collip an, daß es die Eigenschaften einer Albumose habe. Die Reinigung geschieht durch Fällung am isoelektrischen Punkt. Trypsin, Pepsin sowie Kochen mit 10proz. HCl oder 5proz. NaOH zerstört das Hormon.

enthalten. Sein

$\frac{1}{100}$  der Dosis bei 5 Stunden einen Anstieg des Überdosierung tritt Hypercalca-

vorruft. Bei macht (Er

brechen, schwere Durchfälle und Atonie). Wir haben auf S. 593 auf ähnliche Symptome hingewiesen, die bei übermäßigen Kalkgaben entstehen. Collip hat ebenfalls durch übermäßige Kalkgaben die gleichen Symptome auslösen können. Bemerkenswert ist die von Collip gefundene Tatsache, daß Fleischfresser dem Nebenschilddrüsenhormon gegenüber viel empfindlicher sind als Pflanzenfresser. Auch die Art der Ernährung scheint für die Wirkungsweise des Hormons nicht gleichgültig zu sein.

Anwendung des Epithelkörperchenhormons

Die Angaben über die Anwendung der Collipschen Extrakte für die Therapie sind noch sehr dürftig. Erst nach einer umfassenden Prüfung wird die Wirkungsweise und das Anwendungsbezeichnet werden können.

aus der Nebenschilddrüse

nicht auch zu isolieren.

Über die Funktion der Thymusdrüse ist man sich noch vollständig im unklaren. Exstirpation der Drüse scheint beim wachsenden Organismus Veränderungen am Skelet zu bedingen. Andere Untersucher (Park und McClure<sup>31</sup>) fanden keine Störungen des Wachstums. Pighini<sup>32</sup> glaubt, nach Thymus exstirpation Entwicklungsstörungen des Knochens und Genitalsystems gefunden zu haben. Bircher<sup>33</sup> sah bei Kindern, denen man wegen Trachealstenose die Thymus mit herausnehmen mußte, eine Störung des Längenwachstums, besonders an den Epiphysen der oberen Extremität. Der außerordentliche Reichtum an Kernsubstanzen des Thymus weist nach einer Richtung, die vielleicht mit der Synthese von Kernsubstanzen im wachsenden Organismus etwas zu tun haben könnte. Aus der Beobachtung, daß mit Eintritt der Geschlechtsreife das Wachstum des Thymus vollständig aufhört, wird ein Zusammenhang der Thymusdrüse mit dem Genitalapparat gefolgert. Paton<sup>34</sup> erzielte durch vorsichtige Entfernung des Thymus ein stärkeres Wachstum des Hodens. Auch die Versuche von Riddle und Frey<sup>35</sup> und Knipping und Rieder<sup>36</sup> weisen in dieser Richtung

Als Testobjekt zur Einstellung von Hinterlappenextrakten wurde in der Testierung hauptsächlich die von Dale<sup>48</sup> gefundene Wirkung auf den isolierten Uterus des Meerschweinchens benutzt. Die Methode wurde von verschiedenen Autoren weiter ausgebaut. Trotzdem ließen sich keine einheitlich wirksamen Präparate erzielen. Man versuchte den Einfluß des Histamins auf den Meerschweinchen uterus in zahlenmäßige Relation zu dem Hypophysenhinterlappenextrakt zu bringen. Diese Methode hat aber sicherlich Bedenken, da das zum Vergleich herangezogene Histamin nichts mit der Hypophysenhinterlappensubstanz zu tun hat und nur in seiner Wirkung diesem ähnlich ist.

Man hat auch ein Standardpräparat nach einer bestimmten Methode von Voegtlin<sup>52</sup> herzustellen und die Extrakte nach diesem Standardpräparat zu testieren versucht (Voegtlin Einheiten) d. h. 1 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt hat die gleiche Wirkung wie 0.005 mg eines nach Voegtlin<sup>52</sup> hergestellten Standardtrockenpulvers. Nach Versuchen von Kastranek, Molitor und Pick<sup>53</sup> soll die antidiuretische Wirkung der Hypophyse der Wirkung auf den Uterus parallel gehen. Molitor<sup>54</sup> hat den Diureseversuch am Blasenstielhunde zur quantitativen Auswertung des Extraktes herangezogen.

In neuerer Zeit ist von Hogben und Winton<sup>55</sup> die Beobachtung daß  
indem  
dunklere  
worden  
g heran

Aus diesen Darlegungen der Testierungsverfahren geht hervor, daß man verschiedene Wirkungen zur Testierung benutzt hat, eine Tatsache, die an und für sich schon bedenklich ist, da man nicht weiß, ob die verschiedenen Wirkungen nicht durch verschiedene hormonale Stoffe ausgelöst werden. Für die diuretische Wirkung und für die Uteruswirkung wäre eine Differenzierung besonders wichtig. Trotz dieser Einstellungsverfahren sind die einzelnen Hinterlappenpräparate noch außerordentlich verschiedenartig.

Die alte Ansicht (Abel<sup>56</sup>)  
mit verschiedener Wirkung  
und ist endgültig durch die

orden. Das uterusverregende Prinzip  
steigernd) ließen sich durch Extraktion trennen. Die Trennung wurde  
von O. Kamm<sup>51</sup> (Parke Davis & Co.) noch weitergeführt. Kamm<sup>51</sup>  
fällt aus einem schwach sauren Auszug der Hinterlappen die aktiven Prinzipien  
aus. Diese Auszüge  
mit Äther  
und nur  
tanz wird  
im Filtrat mit Petroläther gefällt. Durch wiederholtes fraktioniertes Umlösen  
gelingt eine große Steigerung der Wirksamkeit. Das pressorische Prinzip wurde

als Vasopressin und Oxytocin in den Handel. Bei Diabetes insipidus wird nur das Vasopressin als wirksam befunden.

Die funktionellen Störungen welche beim Ausfall der Pars intermedia oder wenn man dieses Organ nicht besonders abtrennen will des hinteren Teiles des Vorderlappens zustande kommen sind von Frohlich<sup>43</sup> beschrieben worden Auf das Bild des Typus adiposo genitalis (Frohlich) ist bei Beschreibung der Fettsucht (s S 41) näher eingegangen Dergleichen auf das Zustandsbild der hypophysären Magerkeit die dem Typus adiposo genitalis Frohlich entgegen gesetzt ist Die hypophysäre Fettsucht mit genitaler Atrophie weist darauf hin daß eine Korrelation zwischen Hypophyse und Genitalentwicklung besteht In gleichem Sinne spricht auch die Beobachtung daß schwangere Frauen nicht allzu selten deutliche akromegale Züge bekommen die sich nach beendeter Schwangerschaft wieder zurückbilden Die neuen Untersuchungen von Zondek und Evans über das Hypophysenvorderlappenhormon haben diesen Zusammenhang erwiesen Das Bild der hypophysären Kachexie des der Hamburger Pathologe Simmonds<sup>44</sup> erstmals beschrieben hat wurde auf einen vollständigen Ausfall der gesamten hypophysären Funktionen bezogen Die hypophysäre Kachexie dürfte worauf auch Graubner<sup>45</sup> hinweist nicht allein durch eine hypophysäre Störung sondern durch die Störung der Gesamtheit der endokrinen Drüsen zustande kommen durch die Störung der Schilddrüse sind sicherlich bei diesem Krankheitsbild miteingelagert das man nicht nur auf eine hypophysäre sondern auf eine pluriendokulare Insuffizienz beziehen sollte Der Zusammenhang der Hypophyse mit anderen endokrinen Organen findet sich in sehr vielen klinischen Krankheitsbildern ausgeprägt bei denen man durch Betrachtung der äußeren Form des Menschen am besten erkennt welche endokrinen Organe gleichlaufend mit der Hypophysenfunktion gestört sind

Hypophysäre  
Kachexie

Die Literatur über die Funktion des Hypophysenhinterlappens ist außer ordentlich groß Die Beurteilung solcher Arbeiten wird dadurch besonders erschwert daß bei operativen Eingriffen meist die ganze Hypophyse entfernt wurde Es sei nicht auf die große Reihe dieser Untersuchungen eingegangen sondern nur hervorgehoben daß Exstirpationsversuche bei Tieren ähnliche Krankheitsbilder auszulösen in stande waren als wir sie von der Klinik durch Ausfall der verschiedenen Teile der Hypophyse kennen Es konnten durch die Diurese (Tschernikoff<sup>46</sup> Jungmann und Bernhardt<sup>47</sup>) auf das Maximum und auf den Fettansatz erzielt werden

Sehr bald setzten Versuche ein durch Extrakte der Hypophyse die Hormonwirkung auszulösen Nicht immer wurde bei diesen Versuchen Vorder und Hinterlappen getrennt extrahiert sondern meistens leider Extrakte der gesamten Hypophyse genommen Die meisten Untersuchungen wurden mit Hinterlappenextrakten ausgeführt Die diuretische Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte ist bereits besprochen (s S 620) Ganz eindeutig ist die Wirkung von Lütens (Dale<sup>48</sup> Macht<sup>49</sup>) wie am Gefäßstreifen und Darm (Trendelenburg<sup>50</sup>) laßt sich die Wirkung des Hypophysenextraktes auf die glatten muskulösen Organe demonstrieren Neuerdings gewinnt auch die Einwirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes zur Auflösung einer Callenblauen Kontraktion klinische Bedeutung Die Einwirkung des Gesamthypophysenextraktes auf den Gesamtstoffwechsel ist nicht eindeutig Kestner<sup>51</sup> und seine Schule glauben daß der Vorderlappen für das Zustandekommen der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe von Bedeutung ist und Ansicht die bereits auf S 27 diskutiert wurde Eine eindeutige Wirkung auf den Grundumsatz konnte bisher von keinem Hypophysenextrakt nachgewiesen werden

in ihrer Wirksamkeit außerordentlich verschieden sind. Beim Diabetes insipidus haben sich tagliche Injektionen von  $\frac{1}{2}$ —1 cem Pituitrin bewährt. Das Pituitrin ist in seiner diuresehemmenden Wirkung allen anderen Präparaten überlegen. Manchmal erlebt man bei Überdosierung starken Leibschmerz (Peristaltikwirkung). Will man eine Einwirkung auf die glatte Muskulatur Uteruskontraktionen erzielen, so ist das Hypophysin Höchst auf die glatte Muskulatur gut.

ersten Arbeiten geholfen. Sie bedienten sich als Testobjekt der wachstumssteigernden Wirkung des Uterus infantiler Kaninchen. Auf den Untersuchungen von Stockard und Papanicolaou<sup>71</sup> sowie von Evans und Long<sup>72</sup> aufbauend, zeigten Allen und Dorsey<sup>73</sup> daß die schon von den vorstehenden Autoren beobachtete Scheidenbrunstreaktion an Meerschweinchen auch an Mäusen nachzuweisen sei. Die Amerikaner zeigten daß nicht nur das Scheidenepithel sondern auch das von der Scheide abgesonderte Sekret am ovariellen Rhythmus beteiligt ist. Ein Scheidenabstrich zeigt die Ovarialfunktion an. Während der Brunst baut sich die Uterusschleimhaut und die Scheidenschleimhaut auf. Die obersten verdorrten Zellen stoßen sich in das Scheidenlumen ab so daß im Scheidensekret der brünstigen Nagetiere eine Menge kernloser scharfrandiger scholliger Geleide gefunden werden. Ruht die Sexualfunktion zwischen zwei Brunstphasen (Diöstrus) oder fehlt die Sexualfunktion (Kastration) so wird kein charakteristisches Scheidensekret gebildet. Das normale Sekret besteht nur aus Schleim und Leukocyten. Mit diesem Testobjekt das in Amerika Allen Dorsey Test genannt wird hat man einen ausgezeichneten Wegweiser um Lösungen auf ihren Gehalt an brunstforderndem Hormon zu prüfen. Das brunstfordernde östrische Hormon

ovariellen Phase ist der gelbe Organismus des Hormons nicht zwecklos aufgebaute Blutung aus Im Corpus luteum post menstruale ist kein Hormon vorhanden. Das Hormon ist demnach (Zondek<sup>74</sup>) in seiner Produktion an den folliculären Apparat im Ovarium streng gebunden. Die Hormonproduktion erfolgt zyclisch. Mensch und Tier verhalten sich gleichartig. Das weibliche Sexualhormon leitet den Aufbau der Uterusschleimhaut zur Aufnahme des befruchteten Eies an. Ist eine Befruchtung erfolgt so hört nicht wie bei der Abstoßung eines unbefruchteten Eies die Hormonproduktion auf, sondern es kommt zu einer Überschwemmung des gesamten Organismus

Die chemische Natur dieser Substanzen kennen wir nicht. Von der uterus wirksamen Substanz (Abel<sup>56</sup>) nimmt man an, daß sie ein Polypeptid ist, da Trypsin ihre Wirksamkeit zerstört. Sie scheint aber nicht so hoch molekular zu sein wie das *Insulin*. Kamm<sup>61</sup> glaubt, daß beide wirksamen Substanzen Basen seien. Dale<sup>62</sup> gibt folgende Tabelle der Verteilung der wirksamen Substanzen auf die verschiedenen Gewebsarten des Hinterlappens:

| P. intermedia | P. neuralls | Wirkung   |
|---------------|-------------|---|
| — (+)         | +++         | blutdrucksteigernd                                |
| — (+)         | +++         | diuretisch vorübergehend                          |
| +             | +++         | uteruserregend                                    |
| +             | +++         | milchabsondernd                                   |
| +++           | +           | melanophorerweiternd                              |
|               |             | antidiuretisch verlängert bei Diabetes insipidus? |
|               |             | zuckermobilisierend                               |

Vorderlappen  
hormone

In neuester Zeit hat man  
Wachstum dieser Präparate ist  
Wachstum jugendlicher

hypophysen durch einen Zeitraum, der sich über ein Jahr erstreckte. Riesenwachstum der Tiere erzielt. Zugleich wurde der Östrus recht selten und ver schwand fast ganz. Im Vorderlappen scheinen ebenfalls zwei verschiedene Hormone vorzukommen: ein wachstumsforderndes Prinzip und ein auf die Ovulation wirkendes Prinzip. Durch Extraktion mit verschieden prozentischem Alkohol lassen sich beide Prinzipien in der Extraktflüssigkeit anreichern. Das auf die Ovulation wirkende Prinzip wird erst durch mehr als 50proz. Alkohol extrahiert. Auch die Hormone des Hypophysenvorderlappens sind nach Evans hochmolekular und noch zersetzlicher als alle anderen Hormone. Das Hypophysenvorderlappenhormon, das auf die Ovulation einwirkt, ist nach Zondek<sup>63</sup> und Aschheim<sup>64</sup> im Harn von Schwangeren enthalten. Diese Autoren haben eine Schwangerschaftsdiagnose darauf gegründet. Es ist ihnen auch gelungen, das Hormon aus dem Harn darzustellen. Bei den Ovarialhormonen wird auf diese Tatsache noch zurückzukommen sein. Das Hormon, welches auf die Melanophoren der Froschhaut einwirkt, scheint hauptsächlich im Vorderlappen vorzukommen. Auch scheinen die Hormone des Vorderlappens durch Korrelation mit Schilddrüse und Pankreas einen Einfluß auf den Kohlenhydrathaushalt zu haben. Gerade diese Eigenschaft des Hypophysenvorderlappens steht noch zur Diskussion.

Über den Wirkungsmechanismus der verschiedenen Hormone der Hirnanhangsdrüse ist man seit der Auffindung gewisser nervöser Zentren im Hypothalamus und im verlängerten Mark, deren Erkrankung ähnliche klinische Erscheinungen auslösen kann wie Hypophysenerkrankungen, nicht vollständig im klaren. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der Hormone (diuresisemmendes Hormon, pressorisches Hormon) von der Hypophyse aus direkt entlang des Hypophysenstieles zu den Zentralorganen gelangt, so daß die Hypophyse das Inkretorgan und die nervösen Zentren im Hypothalamus das Erfolgsorgan darstellen. Ein Teil der hypophysären Hormone aber (wachstumssteigerndes Prinzip, Stoffwechselprinzip) gehen ins Blut über und dürfen erst in Korrelation mit anderen endokrinen Drüsen wirksam werden.

Anwendung der  
Hypophysen  
hormone

Die Anwendung von Hypophysenpräparaten in der inneren Medizin ist vorläufig noch eine sehr beschränkte, da die im Handel befindlichen Präparate

Brunstauslösung 2 Blutungen und 3 "

lutea Zondek<sup>80</sup> nimmt an daß das

Motor der Sexualfunktion ist Es ist

das geschlechtsunspezifische Sexualhormon Das Folliculin oder das Brunst  
hormon ist das sekundäre Sexualhormon das erst bei der Follikelreifung ent-  
steht Zondek

Weise wie b

hormon über

hormon nach

Vorderlappen

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

hormon

an denen die Größenausmaße der Genitalien nach Injektion sich wesentlich  
änderten Jedoch ist die Wirkung des Vorderlappenhormons auf den weiblichen  
Organismus viel eindrucksvoller Die Uterus-schleimhäute werden vergrößert und  
füllen sich mit Sekret Follikel und Eier reifen und die Eier gelangen bei den  
jungen Tieren bis in die Tuben Corpora lutea treten auf Auch bei alten, sexuell  
degenerierten Tieren, die schon monatläng nicht mehr brunstig waren, konnte  
das Ovarium wieder in Funktion gesetzt werden Merkwürdig ist der Befund  
der Injektion von Hypophysenvorderlappenhormon bei graviden Tieren Während  
sonst bei der Gravidität die Ovarialfunktion ruht kommt es nunmehr zur neuen  
Eureifung und zum Austreten von Eiern in die Tuben des trächtigen Tieres  
Große Mengen von Hypophysenvorderlappenhormon injiziert führen zum  
Absterben des Fetus und zum Abortus

Über die chemischen Eigenschaften des Hypophysenvorderlappenhormons  
wissen wir sehr wenig Es ist wasserlöslich und wird in ähnlicher Weise wie das  
Brunsthormon aus dem Schwangerenurharn dargestellt Die Darstellungsmethode  
des Vorderlappenhormons, welches von der I. G. Farbenindustrie unter dem  
Namen „Prolan“ in den Handel kommt ist nicht bekannt

Prolan wird in Tabletten mit 30 Mauseinheiten in den Handel gebracht Anwendung  
Die Dosis beträgt zweimal 1 Tablette täglich Das Indikationsgebiet ist das  
gleiche wie für das Folliculin da bei jeder Follikelreifung Brunsthormon ent-  
steht Auch beim Hypophysenvorderlappenhormon ist die Frage zu diskutieren  
die wir beim Folliculin aufgeworfen haben inwieweit dieses Hormon die übrigen  
Ausfallerscheinungen der ovariellen Disfunktion zu beheben vermag

Männliches  
Sexualhormon.

Wie bei männlichen wie bei weiblichen Sexualhormonen

bt, während die Keimzellen eine solche nicht besitzen sollen  
ing des Vas deferens kommt es zu einer Atrophie der Keim-



mit Hormon Wir finden es in der Placenta in so starkem Maße, daß man sogar angenommen hat, die Placenta sei ebenfalls imstande, das Hormon zu produzieren Der Übertritt von Hormon in das Blut erfolgt in solchen Mengen, daß der Überschuß beim schwangeren Organismus in den Harn entleert wird

zur Dauerbrunst kommen Aschheim und Zondek konnten aber nie, trotz dauernder Injektion des Sexualhormons eine Beeinflussung der ovariellen Tätigkeit selbst feststellen Das Sexualhormon ist nicht imstande, die Eireifung auszulösen Der Impuls für die Eireifung kommt von einer übergeordneten Drüse von dem Hypophysenvorderlappen Auf dieses Hypophysenvorderlappenhormon ist noch weiter unten einzugehen

Chemische  
Eigenschaften

Das oestrogene Hormon ist in Wasser und verdünntem Alkohol löslich Seine Löslichkeit in Lipoiden wird bezweifelt Laqueur<sup>78</sup> schließt aus seiner Dialysierbarkeit, daß es in Wasser nicht kolloidal gelöst ist Es scheint nach den Analysen stickstofffrei zu sein da die geringen Mengen Stickstoff wahrscheinlich Verunreinigungen sind Barger<sup>79</sup> glaubt, daß es sich um eine hydroaromatische Verbindung handelt mit Hydroxylgruppen Gegen Säuren und Alkalien ist es relativ beständig Biuret und Diazoreaktion sind an reineren Präparaten negativ Handelt es sich tatsächlich um einen hydroaromatischen Körper, so wird die Reindarstellung bei dem guten Test, den man für dieses Hormon hat, sicherlich noch möglich sein Man glaubte, daß das weibliche Sexualhormon nur in Lipoiden löslich sei Zondek<sup>80</sup> wies nach, daß das Sexualhormon sich nur in den Lipoiden anreichert, daß es aber auch in Wasser löslich ist Beweisend hierfür ist die Löslichkeit im Harn und die Dialysierbarkeit des Hormons

Vorkommen  
außerhalb des  
weiblichen Orga-  
nismus

Außer im weiblichen Organismus scheint das Brunsthormon auch in pflanzlichen Organen vorzukommen, da man mit Hefeextrakten Scheidenbrunstreaktion auslösen konnte Man kann das weibliche Brunsthormon auch nicht streng geschlechtsspezifisch nennen da das Hormon auch in geringer Quantität im Hoden (Fellner<sup>81</sup>) nachgewiesen werden konnte, eine besondere Eigentümlichkeit da angeblich das weibliche Sexualhormon antimaskulin wirken soll Zondek nannte das weibliche Sexualhormon „Folliculin“, Laqueur, Menformon Parkes Oestrin, Steinach, Progynon

Anwendung

Die klinische Verwendung wird in wesentlichen Aufgabe des Gynäkologen sein der mit dem Sexualhormon Menstruation auslösen kann Inwieweit dem Brunsthormon noch Eigenschaften innewohnen welche die Ausfallserscheinungen der Menarche und der Menopause beheben können, ist bisher nicht geklärt

Hypophysen-  
vorderlappen-  
hormon und  
Ovulation

Wir haben gesehen, daß der Impuls für die Ovarialfunktion nicht durch ein Hormon des Ovariums ausgelöst wird Die endokrine Drüse, welche die Ovarialfunktion auszulösen imstande ist, hat man in der Hypophyse, und zwar in ihrem Vorderlappen erkannt Implantiert man einem infantilen Tiere geringe Mengen von Hypophysenvorderlappen, so gehen schon innerhalb der nächsten zwei bis drei Tage starke Veränderungen in dem Generationsapparat des infantilen Tieres vor sich Das infantile Tier wird sexuell reif Während man mit dem Brunsthormon auch beim kastrierten Tier Brunsterscheinungen auslösen kann ist natürlich das Hypophysenvorderlappenhormon streng an das Vorhandensein des Ovariums gebunden Das Vorderlappenhormon bringt den follikulären Apparat zur Reife Mit der Reifung entsteht sekundär das Folliculin, das an den Genitalorganen die Erscheinungen der Brunst auslöst Mit dem Hypophysenvorderlappenhormon kann man am Testobjekt drei verschiedenartige Erscheinungen auslösen und feststellen 1 Follikelreifung, Ovulation und

ware wie die Abelschen Krystalle. Der N Gehalt des Präparates von Dingemans und Laqueur ist niedriger als der der Abelschen Krystalle. Die Angaben von Dingemans lassen vorläufig die Angaben von Abel daß seine Krystalle das wirksame Hormon darstellen zweifelhaft erscheinen. Aus beiden Untersuchungen geht aber hervor daß das wirksame Hormon ein hochmolekulares Protein ist. (Laudenberg und Dirscherl<sup>109</sup> konnten

inaktiviert wird. Da auch Formaldehyd und salpetrige Säure das Insulin inaktivieren, schließt Scott auf die Anwesenheit einer freien Aminogruppe. Bei der Einfachheit und Sicherheit der Blutzuckerbestimmung als Testobjekt für das Insulin ist es wahrscheinlich daß die chemische Identifizierung noch gelingen wird. (Diabetes ist auf S. 412 besprochen, S. 66)

Das Sekretin wurde erstmals den Namen Darm schleimhaut dargestellt. Dale und Laidlav<sup>102</sup> haben die Methode der Darstellung verbessert. Mellanby hat die Herstellungsmethode noch vereinfacht. Nach Mellanby<sup>103</sup> ist das Sekretin in der Schleimhaut nicht chemisch gebunden, sondern als freies Hormon vorhanden, das sich durch Alkohol extrahieren läßt. Durch Adsorption an Gallensäuren konnte er das Präparat so weitgehend reinigen, daß Bruchteile eines Milligramms reines Sekretin die gleiche reasante bewirkten. Die Substanz in Freiheit gesetzt, gibt eine sehr schwache Millonsche Reaktion.

Das Sekretin hat die Eigenschaften einer Albumose und wird durch die Nebenschilddrüse des Menschen in ihrem chemischen

Verhalten, daß bei einer Überfunktion dieser Drüse eine gichtartige Erkrankung beobachtet wird.

Die in ihren Ergebnissen sehr zweifelhaft sind.

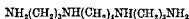
Das Cholin (Trimethylxathylammoniumhydroxyd) hat man als Hormon bezeichnet.



der Darmbewegung bezeichnet. Eine viel stärkere Wirkung als das Cholin entfaltet das synthetische Acetylcholin. Auch therapeutisch ist das Cholin als Ansmittell der Peristaltik in der klinischen Therapie eingeführt worden (Klee<sup>104</sup>). Es scheint aber sehr ungewiß und fraglich, ob man das Cholin als echtes Hormon bezeichnen kann.

geführt jedoch sind die Erfolge sehr zweifelhaft. Nachprüfer wie Hotz<sup>86</sup> und Payr<sup>88</sup> sahen überhaupt keine Erfolge, während andere in einzelnen Fällen Besserung der Semilität feststellten. Die theoretischen Grundlagen der Steinachschen Lehre sind sehr angefochten. Stieve<sup>87</sup>, Harms<sup>88</sup>, Gley<sup>89</sup>, Oslund<sup>90</sup> haben Einwände gegen den Dualismus der Keimdrüse und der Zwischenzellen, die sich auf einer hormonalen Funktion der Zwischenzelle aufbauen erhoben. Es dürfte recht schwierig sein, dieses Problem anatomisch entscheiden zu wollen. Erwiesen ist nur, daß gewisse Zellen des Hodens innersekretorische Funktionen haben.

Die Hodenextrakte wurden auf ihr wirksames Hormon bei Hahnen ausprobiert, da die sekundären Geschlechtsmerkmale dieser Tiere (Kamme und Federn) ein gutes Testobjekt abgeben. Es ist bisher noch nicht gelungen, einen eindeutig wirkenden Hodenextrakt zu gewinnen. Champy<sup>91</sup>, Lipschutz<sup>92</sup> und andere haben derartige Extrakte hergestellt. Aus Hodenextrakten ist ein kristallisierter Körper (Dudley, Rosenheim und Starling<sup>93</sup>) dargestellt worden, der Spermin genannt wird. Diese Substanz ist eine Base und hat die Zusammensetzung  $C_{10}H_{26}N_4$ . Die Konstitutionsermittlung dieses Körpers ergab



Wrede<sup>94</sup> isolierte das Spermin ebenfalls und konnte die Angabe der englischen Autoren bestätigen. Eine zweite Base von der Zusammensetzung  $C_7H_{13}N_3$ , die den Namen Spermidin hat, wurde ebenfalls isoliert und auch synthetisiert. Beide Basen haben mit dem Geschlechtshormon nichts zu tun.

**Anwendung** Die Anwendung von getrockneter Hodensubstanz ist unter verschiedenen Namen gebräuchlich. Alle diese Präparate Testiculin, Hormonum masculine usw. werden per os genommen. Ihre Wirkung ist eine zweifelhafte. Es scheint, daß der wirksame Körper durch die Verdauung leidet.

**Insulin** Die geschichtliche Erforschung der innersekretorischen Funktion der Langerhansschen Inseln im Pankreas, die mit v. Mering und Minkowski<sup>95</sup> anhebt und in der Darstellung des wirksamen Inselextraktes durch Banting und Best<sup>96</sup> gipfelt, ist bereits auf S. 298 besprochen. Hier sei nur noch auf die neueren

„... durch kurzes Kochen  
... ein kombiniertes  
... seine Mitarbeiter zu  
... wirksamkeit entfaltete  
... „... Präparate

Abel glaubt nicht, daß von der Adsorption einer „... samkeit“ hervorgerufen ist.

Die wirksame Körper bloß an die Krystalle adsorbiert ist, da die Kristallisation durch Eindunsten aus Wasser erfolgt durch Erwärmen und Abkühlen den verschiedensten Aminosäuren

Tyrosin sind hauptsächlich vorhanden. Die Krystalle geben keine Inan... Phosphor und Tryptophan, dagegen ist Buret und Ninhydrin sowie Millon reaktion positiv. Der freie Aminostickstoff nach van Slyke beträgt nur 1%. Die Krystalle sind linksdrehend, ihre Drehung wechselt nach dem Lösungsmittel. Dingemans<sup>98</sup> berichtet aus dem Laboratorium von E. Laqueur in Amsterdam über die Darstellung eines amorphen Insulins, das dreimal so wirksam

- 1926 1646 — (52) Voegtlin J amer med Assoc 55 437 (1925) — (53) Kastranek  
Molitor u Pick Biochem 7 164 34 (1924) — (54) Molitor Fbenia 172 379 (1926) —  
(55) Hogben u Winton Quart J exper Physiol 13 14 15 — (56) Abel Roll Hopkins  
Hsp 3-305 (1924) The Harvey Lectures 19 154 (1924) — (57) Fenn J of  
J of Pharma of 14 21 (1919) 21 103 (1923) — (58) Fenn J of  
Quart J exper Physiol 15 327 (1920) —  
bee J amer chem  
lons In H H Dale,  
ts of biochemistry  
hamm  
Soc 50 573 (1929) — (61) Watt  
J C Drummond I J Henderson u A A Ham  
London 1926 — (63) Robertson J amer med Assoc 66 1009 (1916) J of Biol Chem  
24 385 (1910) Biochemie J 17 77 (1923) Publ Pat 15643 1915 Robertson u Ray  
Austral J exper Biol a med Sci 2 173 (1923) (64) Evans Harvey Lectures 19  
212 (1924) — (65) Zondek Klin Wschr 1927 248 (66) Aschheim Med Klin 1926  
2023 — (67) Adler Arch Gynak 9, 343 (1912) — (68) Evans Harvey Lectures 19  
16 (1912) — (69) Fellner Zbl Path 23 673 (1912) Wschr Geburtsh 54 88 (1917)  
Pflügers Arch 189 199 (1921) Zbl Gynak 1921 Nr 50 Klin Wschr 1925 1631 —  
(70) Seitz Wintzu Fingerhut Munch med Wschr 1914 1637 1731 D R P 320857 —  
(71) Stockard u Papanicolaou Amer J Anat 22 22 (1917) — (72) Long u Evans  
Mem Univ California 6 98 (1922) (73) Allen u Doss J amer med Assoc 61 711 (1924), Proc  
(1923) 85 399 (1925) Amer J Anat 34 133 (1924) 22 303 (1925) 21 (1928) (1927) — (74) Zondek  
Arch Gynak 120 251 (1923) Amer J Obstetr 8 3 (1924) Klin Wschr 1924 400 929,  
1388 2445, 1926 1218 1521 219) — (75) Frank u Gustav u Amer J Physiol 74 31, (1925)  
Klin Wschr 1927, 1288 — (76) Frank u Gustav u Amer J Physiol 74 31, (1925)  
Endocrinology 10 260 (1926) — (77) Fels Klin Wschr 1926 2343 1927 714 —  
(78) Laqueur P P C Hart u S F de Jongh Dts h med Wschr 52 1331 (1926) —  
(79) Barger Frg Physiol 42 (1849) — (80) Zitiert nach 7 ndek Klin Wschr 1925 931 —  
(81) Berthold Arch f Physiol 42 (1849) (82) Brown Seaward C r Soc Biol  
Lars 1498 415 — (83) Bouin u Anct Fbenia 1007 14 November 88 758 69 175  
(1923) — (84) Steinach Verjüngung durch experimentelle Neubildung der alternen  
Pubertatsdrüse Berlin 1920 — Arch Entw mechan 46 29 (1920) (85) Hotz Schweiz  
Arch Neur 7 344 (1920) — (86) Pavr Zbl Chr 47 1190 (1920) — (87) Stieve Frg  
Anat 27, Anat Anz 74 43 (1921) (88) Harms K rper u Keimzellen Berlin 1926 —  
(89) Gley Bull Acad Méi 87 28, (1922) (90) Osland Amer J Physiol 76 222  
77, 76 (1926) — (91) Champy C r Soc Biol Paris 94 311 (1926) — (92) Lipschütz  
Fbenia 90 91 94 Dutch med Wschr 1921 340 Klin Wschr 1924 190 Pflügers Arch  
211 264 (1926) — (93) Dudley Rosenheim u Starling Biochem J 18 19 20 21 —  
(94) Wrede H S H S / 131 174 183 161 163 (95) Mering u u Minkowski  
Arch f exper lath 26 371 (1889) (96) Banting u Best J amer med Assoc 12 141 (1922) —  
231 464 (1922) — Banting Best u (97) Irre nat Acad Sci 18 12  
(98) Abel u Geiling J of Harms 12, 423 (1922) Irre nat Acad Sci 18 12 (1922) —  
(99) Dingemans u Laqueur Nederl Tijdschr Geneesk 71 1 970 (1927) —  
(100) Scott J of Biol Chem 63  
641 65 (1923) — (101) Bayliss Starling J Physiol 128 325 (1902) — (102) Dale  
u Jaidlaw Fbenia 44 11 (1912) — (103) Mellanby J Physiol 61 122  
Physiol Soc June 5 — Mellanby J u A St t Huggett J of Physiol 61 122  
(1926) — (104) Berkeley Med Rec 97 12 (1920) (105) Lissou J f exper Med 71  
335 (1920) — (106) Magnus u Klee Munch med Wschr 1925 219 — (107) Lissou  
Klin Wschr 1922 22 — Lissou u Navratil Pflügers Arch 214 678 (1926) —  
(108) Haberlandt Klin Wschr 1926 604 1522 Pflügers Arch 214 471 (1926) — Das  
Hormon der Herzbewegung Berlin u Wun 1927

Andere hormon-  
ähnliche Sub-  
stanzen

Neuerdings hat man die Existenz von Kreislaufhormonen, Herzhormonen (Loewy<sup>107</sup>, Haberlandt<sup>108</sup>), Milz und auch Leberhormonen angenommen. Über die Leber und Milzstoffe ist bereits bei Besprechung des Blutfarbstoffes abgehandelt worden. Es ist mehr als zweifelhaft, ob diese Stoffe zu den Hormonen gehören. Von den sog. Kreislaufhormonen wissen wir noch sehr wenig Tatsächliches.

Der Hormonforschung gehört die Zukunft. Vielleicht ist die Zeit nicht allzu fern, in der man die Betrachtungsweise in einem Stoffwechsellehrbuch nur nach hormonalen Gesichtspunkten gliedern wird.

## Literaturverzeichnis.

### Zusammenfassende Darstellungen

Barger G. Die Chemie der Hormone. *Erg. Physiol.* 27, 780 (1928). — Neuere über die Chemie der Hormone. *Vers. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Hamburg* 1928, *Klin. Wschr.* 1928 Nr. 47, 940. — Handbuch der inneren Sekretion. — Über weibliche Sekretion. *Klin. Wschr.* 1928 Nr. 47, 95.

### Einzelarbeiten

(10) Talamone, Phendä 27, Ber  
rger  
2440,  
I S  
276  
lfuß  
7) —  
1) —  
Mit  
(10) H. S. Z. 182, 57 (1929) — (14) Sc  
S 95 — (15) Kocher, Reverdin,  
11 13 11 13 40 265  
, 501 (1915), 39 125, 40, 265  
213 (1927), Amer. J. Physiol  
assoc 71, 871 (1918) Endocrino  
1920/21 — (20) Harington

Tabelle I (Fortsetzung)

|     | 00   | 01   | 02   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   | 08   | 09   |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 64  | 947  | 948  | 949  | 951  | 952  | 953  | 955  | 956  | 958  | 959  |
| 65  | 960  | 962  | 963  | 964  | 966  | 967  | 969  | 970  | 971  | 973  |
| 66  | 974  | 975  | 977  | 978  | 980  | 981  | 982  | 984  | 985  | 986  |
| 67  | 988  | 989  | 991  | 992  | 993  | 995  | 996  | 997  | 999  | 1000 |
| 68  | 1002 | 1003 | 1004 | 1006 | 1007 | 1008 | 1010 | 1011 | 1013 | 1014 |
| 69  | 1015 | 1017 | 1018 | 1019 | 1021 | 1022 | 1024 | 1025 | 1026 | 1028 |
| 70  | 1029 | 1030 | 1032 | 1033 | 1035 | 1036 | 1037 | 1039 | 1040 | 1041 |
| 71  | 1043 | 1044 | 1046 | 1047 | 1048 | 1049 | 1051 | 1052 | 1054 | 1055 |
| 72  | 1057 | 1058 | 1059 | 1061 | 1062 | 1063 | 1065 | 1066 | 1068 | 1069 |
| 73  | 1070 | 1072 | 1073 | 1074 | 1076 | 1077 | 1079 | 1080 | 1081 | 1083 |
| 74  | 1084 | 1085 | 1087 | 1088 | 1090 | 1091 | 1092 | 1094 | 1095 | 1096 |
| 75  | 1098 | 1099 | 1101 | 1102 | 1103 | 1105 | 1106 | 1107 | 1109 | 1110 |
| 76  | 1112 | 1113 | 1114 | 1116 | 1117 | 1118 | 1120 | 1121 | 1123 | 1124 |
| 77  | 1125 | 1127 | 1128 | 1129 | 1131 | 1132 | 1134 | 1135 | 1136 | 1138 |
| 78  | 1139 | 1140 | 1142 | 1143 | 1145 | 1146 | 1147 | 1149 | 1150 | 1151 |
| 79  | 1153 | 1154 | 1156 | 1157 | 1158 | 1160 | 1161 | 1162 | 1164 | 1165 |
| 80  | 1167 | 1168 | 1169 | 1171 | 1172 | 1173 | 1175 | 1176 | 1178 | 1179 |
| 81  | 1180 | 1182 | 1183 | 1184 | 1186 | 1187 | 1189 | 1190 | 1191 | 1193 |
| 82  | 1194 | 1195 | 1197 | 1198 | 1200 | 1201 | 1202 | 1204 | 1205 | 1206 |
| 83  | 1208 | 1209 | 1211 | 1212 | 1213 | 1215 | 1216 | 1217 | 1219 | 1220 |
| 84  | 1222 | 1223 | 1224 | 1226 | 1227 | 1228 | 1230 | 1231 | 1232 | 1234 |
| 85  | 1235 | 1237 | 1238 | 1239 | 1241 | 1242 | 1244 | 1245 | 1246 | 1248 |
| 86  | 1249 | 1250 | 1252 | 1253 | 1255 | 1256 | 1257 | 1259 | 1260 | 1261 |
| 87  | 1263 | 1264 | 1266 | 1267 | 1268 | 1270 | 1271 | 1272 | 1274 | 1275 |
| 88  | 1277 | 1278 | 1279 | 1281 | 1282 | 1283 | 1285 | 1286 | 1288 | 1289 |
| 89  | 1290 | 1292 | 1293 | 1294 | 1296 | 1297 | 1299 | 1300 | 1301 | 1303 |
| 90  | 1304 | 1305 | 1307 | 1308 | 1310 | 1311 | 1312 | 1314 | 1315 | 1316 |
| 91  | 1318 | 1319 | 1321 | 1322 | 1323 | 1325 | 1326 | 1327 | 1329 | 1330 |
| 92  | 1332 | 1333 | 1334 | 1336 | 1337 | 1339 | 1340 | 1341 | 1343 | 1344 |
| 93  | 1345 | 1347 | 1348 | 1349 | 1351 | 1352 | 1354 | 1355 | 1356 | 1358 |
| 94  | 1359 | 1360 | 1362 | 1363 | 1365 | 1366 | 1367 | 1369 | 1370 | 1371 |
| 95  | 1373 | 1374 | 1376 | 1377 | 1378 | 1380 | 1381 | 1383 | 1384 | 1385 |
| 96  | 1387 | 1388 | 1389 | 1391 | 1392 | 1394 | 1395 | 1396 | 1398 | 1399 |
| 97  | 1400 | 1402 | 1403 | 1405 | 1406 | 1407 | 1409 | 1410 | 1411 | 1413 |
| 98  | 1414 | 1416 | 1417 | 1418 | 1420 | 1421 | 1422 | 1424 | 1425 | 1427 |
| 99  | 1428 | 1429 | 1431 | 1432 | 1433 | 1435 | 1436 | 1438 | 1439 | 1440 |
| 100 | 1442 | 1443 | 1444 | 1446 | 1447 | 1449 | 1450 | 1451 | 1453 | 1454 |
| 101 | 1455 | 1457 | 1458 | 1460 | 1461 | 1462 | 1464 | 1465 | 1466 | 1468 |
| 102 | 1469 | 1471 | 1472 | 1473 | 1475 | 1476 | 1477 | 1479 | 1480 | 1482 |
| 103 | 1483 | 1484 | 1486 | 1487 | 1488 | 1490 | 1491 | 1493 | 1494 | 1495 |
| 104 | 1497 | 1498 | 1499 | 1501 | 1502 | 1504 | 1505 | 1506 | 1508 | 1509 |
| 105 | 1510 | 1512 | 1513 | 1515 | 1516 | 1517 | 1519 | 1520 | 1521 | 1523 |
| 106 | 1524 | 1526 | 1527 | 1528 | 1530 | 1531 | 1532 | 1534 | 1535 | 1537 |
| 107 | 1538 | 1539 | 1541 | 1542 | 1543 | 1545 | 1546 | 1548 | 1549 | 1550 |
| 108 | 1552 | 1553 | 1554 | 1556 | 1557 | 1559 | 1560 | 1561 | 1563 | 1564 |
| 109 | 1565 | 1567 | 1568 | 1570 | 1571 | 1572 | 1574 | 1575 | 1576 | 1578 |
| 110 | 1579 | 1581 | 1582 | 1583 | 1585 | 1586 | 1587 | 1589 | 1590 | 1592 |
| 111 | 1593 | 1594 | 1596 | 1597 | 1598 | 1600 | 1601 | 1603 | 1604 | 1606 |
| 112 | 1607 | 1608 | 1609 | 1611 | 1612 | 1614 | 1615 | 1616 | 1618 | 1619 |
| 113 | 1620 | 1622 | 1623 | 1625 | 1626 | 1627 | 1629 | 1630 | 1631 | 1633 |
| 114 | 1634 | 1636 | 1637 | 1638 | 1640 | 1641 | 1642 | 1644 | 1645 | 1647 |
| 115 | 1648 | 1649 | 1651 | 1652 | 1653 | 1655 | 1656 | 1658 | 1659 | 1660 |
| 116 | 1662 | 1663 | 1664 | 1666 | 1667 | 1669 | 1670 | 1671 | 1673 | 1674 |
| 117 | 1675 | 1677 | 1678 | 1680 | 1681 | 1682 | 1684 | 1685 | 1686 | 1688 |
| 118 | 1689 | 1691 | 1692 | 1693 | 1695 | 1696 | 1697 | 1699 | 1700 | 1702 |
| 119 | 1703 | 1704 | 1706 | 1707 | 1708 | 1710 | 1711 | 1713 | 1714 | 1716 |
| 120 | 1717 | 1718 | 1719 | 1721 | 1722 | 1724 | 1725 | 1726 | 1728 | 1729 |
| 121 | 1730 | 1732 | 1733 | 1735 | 1736 | 1737 | 1739 | 1740 | 1741 | 1743 |
| 122 | 1744 | 1746 | 1747 | 1748 | 1750 | 1751 | 1752 | 1754 | 1755 | 1757 |
| 123 | 1758 | 1759 | 1761 | 1762 | 1763 | 1765 | 1766 | 1768 | 1769 | 1770 |
| 124 | 1772 | 1773 | 1774 | 1776 | 1777 | 1779 | 1780 | 1781 | 1783 | 1784 |

# XVI. Anhang.

## Tabellen zur Berechnung der normalen Wärmeproduktion

Nach Harris Benedict

Carnegie Inst Washington Publ 279 253ff (1919)

Aus E. Grafe Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen S 846ff München J F Bergmann 1923

### Erläuterungen

Die Tabellen gelten für den Grundumsatz bei Frwachsenen im Alter von 21—70 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Körperlängen von 151—200 cm. Die Tabellen I und II geben die Daten für Männer, die Tabellen III und IV die von Frauen.

Be  
der durch  
gewicht  
addiert  
für Frauen)

### Tabelle I

Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz des Mannes  
Faktor für das Körpergewicht

|    | 00  | 01  | 02  | 03  | 04  | 05  | 06  | 07  | 08  | 09  |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 25 | 410 | 412 | 413 | 414 | 416 | 417 | 419 | 420 | 421 | 423 |
| 26 | 424 | 425 | 427 | 428 | 430 | 431 | 432 | 434 | 435 | 436 |
| 27 | 438 | 439 | 441 | 442 | 443 | 445 | 446 | 447 | 449 | 450 |
| 28 | 452 | 453 | 454 | 456 | 457 | 458 | 460 | 461 | 463 | 464 |
| 29 | 465 | 467 | 468 | 469 | 471 | 472 | 474 | 475 | 476 | 478 |
| 30 | 479 | 480 | 482 | 483 | 485 | 486 | 487 | 489 | 490 | 491 |
| 31 | 493 | 494 | 496 | 497 | 498 | 500 | 501 | 502 | 504 | 505 |
| 32 | 507 | 508 | 509 | 511 | 512 | 513 | 515 | 516 | 518 | 519 |
| 33 | 520 | 522 | 523 | 524 | 526 | 527 | 529 | 530 | 531 | 533 |
| 34 | 534 | 535 | 537 | 538 | 540 | 541 | 542 | 544 | 545 | 546 |
| 35 | 548 | 549 | 551 | 552 | 553 | 555 | 556 | 557 | 559 | 560 |
| 36 | 562 | 563 | 564 | 566 | 567 | 568 | 570 | 571 | 573 | 574 |
| 37 | 575 | 577 | 578 | 579 | 581 | 582 | 584 | 585 | 586 | 588 |
| 38 | 589 | 590 | 592 | 593 | 595 | 596 | 597 | 599 | 600 | 601 |
| 39 | 603 | 604 | 606 | 607 | 608 | 610 | 611 | 612 | 614 | 615 |
| 40 | 617 | 618 | 619 | 621 | 622 | 623 | 625 | 626 | 628 | 629 |
| 41 | 630 | 632 | 633 | 634 | 636 | 637 | 639 | 640 | 641 | 643 |
| 42 | 644 | 645 | 647 | 648 | 650 | 651 | 652 | 654 | 655 | 656 |
| 43 | 658 | 659 | 661 | 662 | 663 | 665 | 666 | 667 | 669 | 670 |
| 44 | 672 | 673 | 674 | 676 | 677 | 678 | 680 | 681 | 683 | 684 |
| 45 | 685 | 687 | 688 | 689 | 691 | 692 | 694 | 695 | 696 | 698 |
| 46 | 699 | 700 | 702 | 703 | 705 | 706 | 707 | 709 | 710 | 711 |
| 47 | 713 | 714 | 716 | 717 | 718 | 720 | 721 | 722 | 724 | 725 |
| 48 | 727 | 728 | 729 | 731 | 732 | 733 | 735 | 736 | 738 | 739 |
| 49 | 740 | 742 | 743 | 744 | 746 | 747 | 749 | 750 | 751 | 753 |
| 50 | 754 | 755 | 757 | 758 | 760 | 761 | 762 | 764 | 765 | 766 |
| 51 | 768 | 769 | 771 | 772 | 773 | 775 | 776 | 777 | 779 | 780 |
| 52 | 782 | 783 | 784 | 786 | 787 | 788 | 790 | 791 | 793 | 794 |
| 53 | 796 | 797 | 798 | 799 | 801 | 802 | 804 | 805 | 806 | 808 |
| 54 | 809 | 810 | 812 | 813 | 815 | 816 | 817 | 819 | 820 | 821 |
| 55 | 823 | 824 | 826 | 827 | 828 | 830 | 831 | 832 | 834 | 835 |
| 56 | 837 | 838 | 839 | 841 | 842 | 843 | 845 | 846 | 848 | 849 |
| 57 | 850 | 852 | 853 | 854 | 856 | 857 | 859 | 860 | 861 | 863 |
| 58 | 864 | 865 | 867 | 868 | 870 | 871 | 872 | 874 | 875 | 876 |
| 59 | 878 | 879 | 881 | 882 | 883 | 885 | 886 | 887 | 889 | 890 |
| 60 | 892 | 893 | 894 | 896 | 897 | 898 | 900 | 901 | 903 | 904 |
| 61 | 905 | 907 | 908 | 909 | 911 | 912 | 914 | 915 | 916 | 918 |
| 62 | 919 | 920 | 922 | 923 | 925 | 926 | 927 | 929 | 930 | 931 |
| 63 | 933 | 934 | 936 | 937 | 938 | 940 | 941 | 942 | 944 | 945 |

normalen Grundumsatz des Mannes  
und Körperlänge

| normalen Größen<br>und Körperlänge |     |     |     |     |     |    |    |     |     |      |     |     |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|------|-----|-----|
| 2                                  | 3   | 25  | 26  | 3   | 3   | 9  | 4  | 4   | 43  | 44   | 45  |     |
| 533                                | 5 6 | 519 | 512 | 506 | 499 | 4  | 48 | 4 9 | 4   | 4 20 | 4 9 | 4 9 |
| 538                                | 531 | 514 | 517 | 511 | 504 | 49 | 48 | 484 | 4   | 4 0  | 4 3 | 457 |
| 543                                | 536 | 509 | 2   | 516 | 509 | 14 | 50 | 489 | 4 9 | 4 5  | 464 | 460 |
| 548                                | 541 | 34  | 50  | 1   | 14  | 1  | 50 | 494 | 48  | 48   | 473 | 46  |
| 5 3                                | 546 | 539 | 530 | 531 | 524 | 1  | 1  | 499 | 49  | 4 8  | 4 8 | 47  |
| 9                                  | 5 1 | 544 | 37  | 531 | 524 | 1  | 1  | 504 | 497 | 490  | 483 | 470 |
| 563                                | 549 | 54  | 53  | 5 9 | 5 9 | 5  | 5  | 14  | 50  | 500  | 493 | 487 |
| 568                                | 561 | 554 | 547 | 541 | 534 | 3  | 5  | 519 | 51  | 50   | 495 | 49  |
| 5 3                                | 566 | 5 0 | 55  | 546 | 53  | 3  | 23 | 5 4 | 51  | 515  | 508 | 50  |
| 8                                  | 571 | 564 | 55  | 5 1 | 544 | 54 | 54 | 524 | 50  | 52   | 513 | 507 |
| 583                                | 5 0 | 569 | 560 | 5 6 | 54  | 54 | 54 | 534 | 50  | 52   | 518 | 510 |
| 588                                | 581 | 574 | 567 | 1   | 534 | 4  | 4  | 544 | 53  | 530  | 523 | 517 |
| 5 3                                | 586 | 5 9 | 579 | 566 | 5 9 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 5 8                                | 91  | 584 | 5 7 | 571 | 564 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 603                                | 596 | 589 | 58  | 5 6 | 574 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 608                                | 601 | 594 | 587 | 581 | 574 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 613                                | 606 | 599 | 590 | 583 | 576 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 618                                | 611 | 604 | 595 | 588 | 581 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 3                                | 616 | 609 | 60  | 590 | 583 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 8                                | 6 1 | 614 | 607 | 601 | 594 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 633                                | 6 0 | 619 | 610 | 606 | 599 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 638                                | 631 | 624 | 61  | 611 | 604 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 643                                | 636 | 6 9 | 620 | 616 | 609 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 648                                | 641 | 634 | 6 7 | 621 | 614 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 653                                | 646 | 639 | 63  | 621 | 614 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 658                                | 651 | 644 | 637 | 636 | 629 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 663                                | 656 | 649 | 640 | 641 | 634 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 8                                | 661 | 654 | 6 9 | 641 | 634 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 3                                | 666 | 6 9 | 65  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 8                                | 671 | 664 | 65  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 683                                | 676 | 669 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 688                                | 681 | 674 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 693                                | 686 | 679 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 6 8                                | 691 | 684 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 703                                | 696 | 689 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 708                                | 701 | 694 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 713                                | 706 | 699 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 718                                | 711 | 704 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 723                                | 716 | 709 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 728                                | 721 | 714 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 733                                | 726 | 719 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 738                                | 731 | 724 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 743                                | 736 | 729 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 748                                | 741 | 734 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 753                                | 746 | 739 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 758                                | 751 | 744 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 763                                | 756 | 749 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 768                                | 761 | 754 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 773                                | 766 | 759 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 778                                | 771 | 764 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 783                                | 776 | 769 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 788                                | 781 | 774 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 793                                | 786 | 779 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 798                                | 791 | 784 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 803                                | 796 | 789 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 808                                | 801 | 794 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 813                                | 806 | 799 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 818                                | 811 | 804 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 823                                | 816 | 809 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 828                                | 821 | 814 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 833                                | 826 | 819 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 838                                | 831 | 824 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 843                                | 836 | 829 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 848                                | 841 | 834 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 853                                | 846 | 839 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 858                                | 851 | 844 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 863                                | 856 | 849 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 868                                | 861 | 854 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 873                                | 866 | 859 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 878                                | 871 | 864 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 883                                | 876 | 869 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 888                                | 881 | 874 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 893                                | 886 | 879 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 898                                | 891 | 884 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 903                                | 896 | 889 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 908                                | 901 | 894 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 913                                | 906 | 899 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 918                                | 911 | 904 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 923                                | 916 | 909 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 928                                | 921 | 914 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 933                                | 926 | 919 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 938                                | 931 | 924 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 943                                | 936 | 929 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 948                                | 941 | 934 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 953                                | 946 | 939 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 958                                | 951 | 944 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 963                                | 956 | 949 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 968                                | 961 | 954 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 973                                | 966 | 959 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 978                                | 971 | 964 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 983                                | 976 | 969 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 988                                | 981 | 974 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 993                                | 986 | 979 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |
| 998                                | 991 | 984 | 66  | 651 | 644 | 5  | 5  | 544 | 54  | 530  | 523 | 517 |



Tabelle II Voraussagetabellen für den  
Faktor für Alter

|     | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  | 29  | 30  | 31  | 32  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 151 | 614 | 607 | 600 | 593 | 587 | 580 | 573 | 566 | 560 | 553 | 546 | 539 |
| 152 | 619 | 612 | 605 | 598 | 592 | 585 | 578 | 571 | 565 | 558 | 551 | 544 |
| 153 | 624 | 617 | 610 | 603 | 597 | 590 | 583 | 576 | 570 | 563 | 556 | 549 |
| 154 | 629 | 622 | 615 | 608 | 602 | 595 | 588 | 581 | 575 | 568 | 561 | 554 |
| 155 | 634 | 627 | 620 | 613 | 607 | 600 | 593 | 586 | 580 | 573 | 566 | 559 |
| 156 | 639 | 632 | 625 | 618 | 612 | 605 | 598 | 591 | 585 | 578 | 571 | 564 |
| 157 | 644 | 637 | 630 | 623 | 617 | 610 | 603 | 596 | 590 | 583 | 576 | 569 |
| 158 | 649 | 642 | 635 | 628 | 622 | 615 | 608 | 601 | 595 | 588 | 581 | 574 |
| 159 | 654 | 647 | 640 | 633 | 627 | 620 | 613 | 606 | 600 | 593 | 586 | 579 |
| 160 | 659 | 652 | 645 | 638 | 632 | 625 | 618 | 611 | 605 | 598 | 591 | 584 |
| 161 | 664 | 657 | 650 | 643 | 637 | 630 | 623 | 616 | 610 | 603 | 596 | 589 |
| 162 | 669 | 662 | 655 | 648 | 642 | 635 | 628 | 621 | 615 | 608 | 601 | 594 |
| 163 | 674 | 667 | 660 | 653 | 647 | 640 | 633 | 626 | 620 | 613 | 606 | 599 |
| 164 | 679 | 672 | 665 | 658 | 652 | 645 | 638 | 631 | 625 | 618 | 611 | 604 |
| 165 | 684 | 677 | 670 | 663 | 657 | 650 | 643 | 636 | 630 | 623 | 616 | 609 |
| 166 | 689 | 682 | 675 | 668 | 662 | 655 | 648 | 641 | 635 | 628 | 621 | 614 |
| 167 | 694 | 687 | 680 | 673 | 667 | 660 | 653 | 646 | 640 | 633 | 626 | 619 |
| 168 | 699 | 692 | 685 | 678 | 672 | 665 | 658 | 651 | 645 | 638 | 631 | 624 |
| 169 | 704 | 697 | 690 | 683 | 677 | 670 | 663 | 656 | 650 | 643 | 636 | 629 |
| 170 | 709 | 702 | 695 | 688 | 682 | 675 | 668 | 661 | 655 | 648 | 641 | 634 |
| 171 | 714 | 707 | 700 | 693 | 687 | 680 | 673 | 666 | 660 | 653 | 646 | 639 |
| 172 | 719 | 712 | 705 | 698 | 692 | 685 | 678 | 671 | 665 | 658 | 651 | 644 |
| 173 | 724 | 717 | 710 | 703 | 697 | 690 | 683 | 676 | 670 | 663 | 656 | 649 |
| 174 | 729 | 722 | 715 | 708 | 702 | 695 | 688 | 681 | 675 | 668 | 661 | 654 |
| 175 | 734 | 727 | 720 | 713 | 707 | 700 | 693 | 686 | 680 | 673 | 666 | 659 |
| 176 | 739 | 732 | 725 | 718 | 712 | 705 | 698 | 691 | 685 | 678 | 671 | 664 |
| 177 | 744 | 737 | 730 | 723 | 717 | 710 | 703 | 696 | 690 | 683 | 676 | 669 |
| 178 | 749 | 742 | 735 | 728 | 722 | 715 | 708 | 701 | 695 | 688 | 681 | 674 |
| 179 | 754 | 747 | 740 | 733 | 727 | 720 | 713 | 706 | 700 | 693 | 686 | 679 |
| 180 | 759 | 752 | 745 | 738 | 732 | 725 | 718 | 711 | 705 | 698 | 691 | 684 |
| 181 | 764 | 757 | 750 | 743 | 737 | 730 | 723 | 716 | 710 | 703 | 696 | 689 |
| 182 | 769 | 762 | 755 | 748 | 742 | 735 | 728 | 721 | 715 | 708 | 701 | 694 |
| 183 | 774 | 767 | 760 | 753 | 747 | 740 | 733 | 726 | 720 | 713 | 706 | 699 |
| 184 | 779 | 772 | 765 | 758 | 752 | 745 | 738 | 731 | 725 | 718 | 711 | 704 |
| 185 | 784 | 777 | 770 | 763 | 757 | 750 | 743 | 736 | 730 | 723 | 716 | 709 |
| 186 | 789 | 782 | 775 | 768 | 762 | 755 | 748 | 741 | 735 | 728 | 721 | 714 |
| 187 | 794 | 787 | 780 | 773 | 767 | 760 | 753 | 746 | 740 | 733 | 726 | 719 |
| 188 | 799 | 792 | 785 | 779 | 772 | 765 | 758 | 751 | 745 | 738 | 731 | 724 |
| 189 | 804 | 797 | 790 | 784 | 777 | 770 | 763 | 756 | 750 | 743 | 736 | 729 |
| 190 | 809 | 802 | 795 | 788 | 782 | 775 | 768 | 761 | 755 | 748 | 741 | 734 |
| 191 | 814 | 807 | 800 | 794 | 787 | 780 | 773 | 766 | 760 | 753 | 746 | 739 |
| 192 | 819 | 812 | 805 | 799 | 792 | 785 | 778 | 771 | 765 | 758 | 751 | 744 |
| 193 | 824 | 817 | 810 | 804 | 797 | 790 | 783 | 776 | 770 | 763 | 756 | 749 |
| 194 | 829 | 822 | 815 | 809 | 802 | 795 | 788 | 781 | 775 | 768 | 761 | 754 |
| 195 | 834 | 827 | 820 | 814 | 807 | 800 | 793 | 787 | 780 | 773 | 766 | 759 |
| 196 | 839 | 832 | 825 | 819 | 812 | 805 | 798 | 792 | 785 | 778 | 771 | 764 |
| 197 | 844 | 837 | 830 | 824 | 817 | 810 | 803 | 797 | 790 | 783 | 776 | 769 |
| 198 | 849 | 842 | 835 | 829 | 822 | 815 | 808 | 802 | 795 | 788 | 781 | 774 |
| 199 | 854 | 847 | 840 | 834 | 827 | 820 | 813 | 807 | 800 | 793 | 786 | 779 |
| 200 | 859 | 852 | 845 | 839 | 832 | 825 | 818 | 812 | 805 | 798 | 791 | 785 |

(Fortsetzung)

und Körperlänge beim Manne

| 58  | 59  | 60  | 61  | 62  | 63  | 64  | 65  | 66  | 67  | 68  | 69  | 70  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 364 | 357 | 350 | 343 | 337 | 330 | 324 | 316 | 310 | 303 | 296 | 290 | 283 |
| 369 | 362 | 355 | 348 | 342 | 335 | 328 | 321 | 315 | 308 | 301 | 294 | 288 |
| 374 | 367 | 360 | 353 | 347 | 340 | 333 | 326 | 320 | 313 | 306 | 299 | 293 |
| 379 | 372 | 365 | 358 | 352 | 345 | 338 | 331 | 325 | 318 | 311 | 304 | 298 |
| 384 | 377 | 370 | 363 | 357 | 350 | 343 | 336 | 330 | 323 | 316 | 309 | 303 |
| 389 | 382 | 375 | 368 | 362 | 355 | 348 | 341 | 335 | 328 | 321 | 314 | 308 |
| 394 | 387 | 380 | 373 | 367 | 360 | 353 | 346 | 340 | 333 | 326 | 319 | 313 |
| 399 | 392 | 385 | 378 | 372 | 365 | 358 | 351 | 345 | 338 | 331 | 324 | 318 |
| 404 | 397 | 390 | 383 | 377 | 370 | 364 | 357 | 350 | 343 | 336 | 329 | 323 |
| 409 | 402 | 395 | 388 | 382 | 375 | 368 | 361 | 355 | 348 | 341 | 334 | 328 |
| 414 | 407 | 400 | 393 | 387 | 380 | 373 | 366 | 360 | 353 | 346 | 339 | 333 |
| 419 | 412 | 405 | 398 | 392 | 385 | 378 | 371 | 365 | 358 | 351 | 344 | 338 |
| 424 | 417 | 410 | 403 | 397 | 390 | 383 | 376 | 370 | 363 | 356 | 349 | 343 |
| 429 | 422 | 415 | 408 | 402 | 395 | 388 | 381 | 375 | 368 | 361 | 354 | 348 |
| 434 | 427 | 420 | 413 | 407 | 400 | 393 | 386 | 380 | 373 | 366 | 359 | 353 |
| 439 | 432 | 425 | 418 | 412 | 405 | 398 | 391 | 385 | 378 | 371 | 364 | 358 |
| 444 | 437 | 430 | 423 | 417 | 410 | 403 | 396 | 390 | 383 | 376 | 369 | 363 |
| 449 | 442 | 435 | 428 | 422 | 415 | 408 | 401 | 395 | 388 | 381 | 374 | 368 |
| 454 | 447 | 440 | 434 | 427 | 420 | 413 | 406 | 400 | 393 | 386 | 379 | 373 |
| 459 | 452 | 445 | 438 | 432 | 425 | 418 | 411 | 405 | 398 | 391 | 384 | 378 |
| 464 | 457 | 450 | 444 | 437 | 430 | 423 | 416 | 410 | 403 | 396 | 389 | 383 |
| 469 | 462 | 455 | 448 | 442 | 435 | 428 | 421 | 415 | 408 | 401 | 394 | 388 |
| 474 | 467 | 460 | 454 | 447 | 440 | 433 | 426 | 420 | 413 | 406 | 399 | 393 |
| 479 | 472 | 465 | 459 | 452 | 445 | 438 | 431 | 425 | 418 | 411 | 404 | 398 |
| 484 | 477 | 470 | 464 | 457 | 450 | 443 | 437 | 430 | 423 | 416 | 409 | 403 |
| 489 | 482 | 475 | 469 | 462 | 455 | 448 | 442 | 435 | 428 | 421 | 414 | 408 |
| 494 | 487 | 480 | 474 | 467 | 460 | 453 | 447 | 440 | 433 | 426 | 419 | 413 |
| 499 | 492 | 485 | 479 | 472 | 465 | 458 | 452 | 445 | 438 | 431 | 424 | 418 |
| 504 | 497 | 490 | 484 | 477 | 470 | 463 | 457 | 450 | 443 | 436 | 429 | 423 |
| 509 | 502 | 495 | 489 | 482 | 475 | 468 | 462 | 455 | 448 | 441 | 434 | 428 |
| 514 | 507 | 500 | 494 | 487 | 480 | 473 | 467 | 460 | 453 | 446 | 440 | 433 |
| 519 | 512 | 505 | 499 | 492 | 485 | 478 | 472 | 465 | 458 | 451 | 445 | 438 |
| 524 | 517 | 510 | 504 | 497 | 490 | 483 | 477 | 470 | 463 | 456 | 450 | 443 |
| 529 | 522 | 515 | 509 | 502 | 495 | 488 | 482 | 475 | 468 | 461 | 455 | 448 |
| 534 | 527 | 520 | 514 | 507 | 500 | 493 | 487 | 480 | 473 | 466 | 460 | 453 |
| 539 | 532 | 525 | 519 | 512 | 505 | 498 | 492 | 485 | 478 | 471 | 465 | 458 |
| 544 | 537 | 530 | 524 | 517 | 510 | 503 | 497 | 490 | 483 | 476 | 470 | 463 |
| 549 | 542 | 535 | 529 | 522 | 515 | 508 | 502 | 495 | 488 | 481 | 475 | 468 |
| 554 | 547 | 540 | 534 | 527 | 520 | 513 | 507 | 500 | 493 | 486 | 480 | 473 |
| 559 | 552 | 545 | 539 | 532 | 525 | 518 | 512 | 505 | 498 | 491 | 485 | 478 |
| 564 | 557 | 550 | 544 | 537 | 530 | 523 | 517 | 510 | 503 | 496 | 490 | 483 |
| 569 | 562 | 555 | 549 | 542 | 535 | 528 | 522 | 515 | 508 | 501 | 495 | 488 |
| 574 | 567 | 560 | 554 | 547 | 540 | 533 | 527 | 520 | 513 | 506 | 500 | 493 |
| 579 | 572 | 565 | 559 | 552 | 545 | 538 | 532 | 525 | 518 | 511 | 505 | 498 |
| 584 | 577 | 570 | 564 | 557 | 550 | 543 | 537 | 530 | 523 | 516 | 510 | 503 |
| 589 | 582 | 575 | 569 | 562 | 555 | 548 | 542 | 535 | 528 | 521 | 515 | 508 |
| 594 | 587 | 580 | 574 | 567 | 560 | 553 | 547 | 540 | 533 | 526 | 520 | 513 |
| 599 | 592 | 585 | 579 | 572 | 565 | 558 | 552 | 545 | 538 | 531 | 525 | 518 |
| 604 | 597 | 590 | 584 | 577 | 570 | 563 | 557 | 550 | 543 | 536 | 530 | 523 |
| 609 | 602 | 595 | 589 | 582 | 575 | 568 | 562 | 555 | 548 | 541 | 535 | 528 |

Tabelle II  
Faktor für Alter

|     | 46  | 47  | 48  | 49  | 50  | 51  | 52  | 53  | 54  | 55  | 56  | 57  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 151 | 445 | 438 | 431 | 425 | 418 | 411 | 404 | 397 | 391 | 384 | 377 | 370 |
| 152 | 450 | 443 | 436 | 430 | 423 | 416 | 409 | 402 | 396 | 389 | 382 | 375 |
| 153 | 455 | 448 | 441 | 435 | 428 | 421 | 414 | 407 | 401 | 394 | 387 | 380 |
| 154 | 460 | 453 | 446 | 440 | 433 | 426 | 419 | 412 | 406 | 399 | 392 | 385 |
| 155 | 465 | 458 | 451 | 445 | 438 | 431 | 424 | 417 | 411 | 404 | 397 | 390 |
| 156 | 470 | 463 | 456 | 450 | 443 | 436 | 429 | 422 | 416 | 409 | 402 | 395 |
| 157 | 475 | 468 | 461 | 455 | 448 | 441 | 434 | 428 | 421 | 414 | 407 | 400 |
| 158 | 480 | 473 | 466 | 460 | 453 | 446 | 439 | 433 | 426 | 419 | 412 | 405 |
| 159 | 485 | 478 | 471 | 465 | 458 | 451 | 444 | 438 | 431 | 424 | 417 | 410 |
| 160 | 490 | 483 | 476 | 470 | 463 | 456 | 449 | 443 | 436 | 429 | 422 | 415 |
| 161 | 495 | 488 | 481 | 475 | 468 | 461 | 454 | 448 | 441 | 434 | 427 | 420 |
| 162 | 500 | 493 | 486 | 480 | 473 | 466 | 459 | 453 | 446 | 439 | 432 | 425 |
| 163 | 505 | 498 | 491 | 485 | 478 | 471 | 464 | 458 | 451 | 444 | 437 | 431 |
| 164 | 510 | 503 | 496 | 490 | 483 | 476 | 469 | 463 | 456 | 449 | 442 | 436 |
| 165 | 515 | 508 | 501 | 495 | 488 | 481 | 474 | 468 | 461 | 454 | 447 | 441 |
| 166 | 520 | 513 | 506 | 500 | 493 | 486 | 479 | 473 | 466 | 459 | 452 | 446 |
| 167 | 525 | 518 | 511 | 505 | 498 | 491 | 484 | 478 | 471 | 464 | 457 | 451 |
| 168 | 530 | 523 | 516 | 510 | 503 | 496 | 489 | 483 | 476 | 469 | 462 | 456 |
| 169 | 535 | 528 | 521 | 515 | 508 | 501 | 494 | 488 | 481 | 474 | 467 | 461 |
| 170 | 540 | 533 | 526 | 520 | 513 | 506 | 499 | 493 | 486 | 479 | 472 | 466 |
| 171 | 545 | 538 | 531 | 525 | 518 | 511 | 504 | 498 | 491 | 484 | 477 | 471 |
| 172 | 550 | 543 | 536 | 530 | 523 | 516 | 509 | 503 | 496 | 489 | 482 | 476 |
| 173 | 555 | 548 | 541 | 535 | 528 | 521 | 514 | 508 | 501 | 494 | 487 | 481 |
| 174 | 560 | 553 | 546 | 540 | 533 | 526 | 519 | 513 | 506 | 499 | 492 | 486 |
| 175 | 565 | 558 | 551 | 545 | 538 | 531 | 524 | 518 | 511 | 504 | 497 | 491 |
| 176 | 570 | 563 | 556 | 550 | 543 | 536 | 529 | 523 | 516 | 509 | 502 | 496 |
| 177 | 575 | 568 | 561 | 555 | 548 | 541 | 534 | 528 | 521 | 514 | 507 | 501 |
| 178 | 580 | 573 | 566 | 560 | 553 | 546 | 539 | 533 | 526 | 519 | 512 | 506 |
| 179 | 585 | 578 | 571 | 565 | 558 | 551 | 544 | 538 | 531 | 524 | 517 | 511 |
| 180 | 590 | 583 | 576 | 570 | 563 | 556 | 549 | 543 | 536 | 529 | 522 | 516 |
| 181 | 595 | 588 | 581 | 575 | 568 | 561 | 554 | 548 | 541 | 534 | 527 | 521 |
| 182 | 600 | 593 | 586 | 580 | 573 | 566 | 559 | 553 | 546 | 539 | 532 | 526 |
| 183 | 605 | 598 | 591 | 585 | 578 | 571 | 564 | 558 | 551 | 544 | 537 | 531 |
| 184 | 610 | 603 | 596 | 590 | 583 | 576 | 569 | 563 | 556 | 549 | 542 | 536 |
| 185 | 615 | 608 | 601 | 595 | 588 | 581 | 574 | 568 | 561 | 554 | 547 | 541 |
| 186 | 620 | 613 | 606 | 600 | 593 | 586 | 579 | 573 | 566 | 559 | 552 | 546 |
| 187 | 625 | 618 | 611 | 605 | 598 | 591 | 584 | 578 | 571 | 564 | 557 | 551 |
| 188 | 630 | 623 | 616 | 610 | 603 | 596 | 589 | 583 | 576 | 569 | 562 | 556 |
| 189 | 635 | 628 | 621 | 615 | 608 | 601 | 594 | 588 | 581 | 574 | 567 | 561 |
| 190 | 640 | 633 | 626 | 620 | 613 | 606 | 599 | 593 | 586 | 579 | 572 | 566 |
| 191 | 645 | 638 | 631 | 625 | 618 | 611 | 604 | 598 | 591 | 584 | 577 | 571 |
| 192 | 650 | 643 | 636 | 630 | 623 | 616 | 609 | 603 | 596 | 589 | 582 | 576 |
| 193 | 655 | 648 | 641 | 635 | 628 | 621 | 614 | 608 | 601 | 594 | 587 | 581 |
| 194 | 660 | 653 | 646 | 640 | 633 | 626 | 619 | 613 | 606 | 599 | 592 | 586 |
| 195 | 665 | 658 | 651 | 645 | 638 | 631 | 624 | 617 | 611 | 604 | 597 | 591 |
| 196 | 670 | 663 | 656 | 650 | 643 | 636 | 629 | 623 | 616 | 609 | 602 | 596 |
| 197 | 675 | 668 | 661 | 655 | 648 | 641 | 634 | 628 | 621 | 614 | 607 | 601 |
| 198 | 680 | 673 | 666 | 660 | 653 | 646 | 639 | 633 | 626 | 619 | 612 | 606 |
| 199 | 685 | 678 | 671 | 665 | 658 | 651 | 644 | 638 | 631 | 624 | 617 | 611 |
| 200 | 690 | 683 | 676 | 670 | 663 | 656 | 649 | 643 | 636 | 629 | 622 | 616 |

Tabelle III (Fortsetzung)

|     | 00   | 01   | 02   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   | 08   | 09   |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 74  | 1363 | 1364 | 1365 | 1366 | 1367 | 1368 | 1369 | 1369 | 1370 | 1371 |
| 75  | 1372 | 1373 | 1374 | 1375 | 1376 | 1377 | 1378 | 1379 | 1380 | 1381 |
| 76  | 1382 | 1383 | 1384 | 1385 | 1386 | 1387 | 1388 | 1389 | 1390 | 1391 |
| 77  | 1391 | 1392 | 1393 | 1394 | 1395 | 1396 | 1397 | 1398 | 1399 | 1400 |
| 78  | 1401 | 1402 | 1403 | 1404 | 1405 | 1406 | 1407 | 1408 | 1409 | 1410 |
| 79  | 1411 | 1412 | 1413 | 1414 | 1415 | 1416 | 1417 | 1418 | 1419 | 1420 |
| 80  | 1420 | 1421 | 1422 | 1423 | 1424 | 1425 | 1426 | 1427 | 1428 | 1429 |
| 81  | 1430 | 1431 | 1432 | 1433 | 1434 | 1435 | 1436 | 1437 | 1438 | 1439 |
| 82  | 1439 | 1440 | 1441 | 1442 | 1443 | 1444 | 1445 | 1446 | 1447 | 1448 |
| 83  | 1449 | 1450 | 1451 | 1452 | 1453 | 1454 | 1455 | 1456 | 1457 | 1458 |
| 84  | 1458 | 1459 | 1460 | 1461 | 1462 | 1463 | 1464 | 1465 | 1466 | 1467 |
| 85  | 1468 | 1469 | 1470 | 1471 | 1472 | 1473 | 1474 | 1475 | 1476 | 1477 |
| 86  | 1478 | 1479 | 1480 | 1481 | 1482 | 1483 | 1484 | 1485 | 1486 | 1487 |
| 87  | 1488 | 1489 | 1490 | 1491 | 1492 | 1493 | 1494 | 1495 | 1496 | 1497 |
| 88  | 1498 | 1499 | 1500 | 1501 | 1502 | 1503 | 1504 | 1505 | 1506 | 1507 |
| 89  | 1508 | 1509 | 1510 | 1511 | 1512 | 1513 | 1514 | 1515 | 1516 | 1517 |
| 90  | 1518 | 1519 | 1520 | 1521 | 1522 | 1523 | 1524 | 1525 | 1526 | 1527 |
| 91  | 1528 | 1529 | 1530 | 1531 | 1532 | 1533 | 1534 | 1535 | 1536 | 1537 |
| 92  | 1538 | 1539 | 1540 | 1541 | 1542 | 1543 | 1544 | 1545 | 1546 | 1547 |
| 93  | 1548 | 1549 | 1550 | 1551 | 1552 | 1553 | 1554 | 1555 | 1556 | 1557 |
| 94  | 1558 | 1559 | 1560 | 1561 | 1562 | 1563 | 1564 | 1565 | 1566 | 1567 |
| 95  | 1568 | 1569 | 1570 | 1571 | 1572 | 1573 | 1574 | 1575 | 1576 | 1577 |
| 96  | 1578 | 1579 | 1580 | 1581 | 1582 | 1583 | 1584 | 1585 | 1586 | 1587 |
| 97  | 1588 | 1589 | 1590 | 1591 | 1592 | 1593 | 1594 | 1595 | 1596 | 1597 |
| 98  | 1598 | 1599 | 1600 | 1601 | 1602 | 1603 | 1604 | 1605 | 1606 | 1607 |
| 99  | 1608 | 1609 | 1610 | 1611 | 1612 | 1613 | 1614 | 1615 | 1616 | 1617 |
| 100 | 1618 | 1619 | 1620 | 1621 | 1622 | 1623 | 1624 | 1625 | 1626 | 1627 |
| 101 | 1628 | 1629 | 1630 | 1631 | 1632 | 1633 | 1634 | 1635 | 1636 | 1637 |
| 102 | 1638 | 1639 | 1640 | 1641 | 1642 | 1643 | 1644 | 1645 | 1646 | 1647 |
| 103 | 1648 | 1649 | 1650 | 1651 | 1652 | 1653 | 1654 | 1655 | 1656 | 1657 |
| 104 | 1658 | 1659 | 1660 | 1661 | 1662 | 1663 | 1664 | 1665 | 1666 | 1667 |
| 105 | 1668 | 1669 | 1670 | 1671 | 1672 | 1673 | 1674 | 1675 | 1676 | 1677 |
| 106 | 1678 | 1679 | 1680 | 1681 | 1682 | 1683 | 1684 | 1685 | 1686 | 1687 |
| 107 | 1688 | 1689 | 1690 | 1691 | 1692 | 1693 | 1694 | 1695 | 1696 | 1697 |
| 108 | 1698 | 1699 | 1700 | 1701 | 1702 | 1703 | 1704 | 1705 | 1706 | 1707 |
| 109 | 1708 | 1709 | 1710 | 1711 | 1712 | 1713 | 1714 | 1715 | 1716 | 1717 |
| 110 | 1718 | 1719 | 1720 | 1721 | 1722 | 1723 | 1724 | 1725 | 1726 | 1727 |
| 111 | 1728 | 1729 | 1730 | 1731 | 1732 | 1733 | 1734 | 1735 | 1736 | 1737 |
| 112 | 1738 | 1739 | 1740 | 1741 | 1742 | 1743 | 1744 | 1745 | 1746 | 1747 |
| 113 | 1748 | 1749 | 1750 | 1751 | 1752 | 1753 | 1754 | 1755 | 1756 | 1757 |
| 114 | 1758 | 1759 | 1760 | 1761 | 1762 | 1763 | 1764 | 1765 | 1766 | 1767 |
| 115 | 1768 | 1769 | 1770 | 1771 | 1772 | 1773 | 1774 | 1775 | 1776 | 1777 |
| 116 | 1778 | 1779 | 1780 | 1781 | 1782 | 1783 | 1784 | 1785 | 1786 | 1787 |
| 117 | 1788 | 1789 | 1790 | 1791 | 1792 | 1793 | 1794 | 1795 | 1796 | 1797 |
| 118 | 1798 | 1799 | 1800 | 1801 | 1802 | 1803 | 1804 | 1805 | 1806 | 1807 |
| 119 | 1808 | 1809 | 1810 | 1811 | 1812 | 1813 | 1814 | 1815 | 1816 | 1817 |
| 120 | 1818 | 1819 | 1820 | 1821 | 1822 | 1823 | 1824 | 1825 | 1826 | 1827 |
| 121 | 1828 | 1829 | 1830 | 1831 | 1832 | 1833 | 1834 | 1835 | 1836 | 1837 |
| 122 | 1838 | 1839 | 1840 | 1841 | 1842 | 1843 | 1844 | 1845 | 1846 | 1847 |
| 123 | 1848 | 1849 | 1850 | 1851 | 1852 | 1853 | 1854 | 1855 | 1856 | 1857 |
| 124 | 1858 | 1859 | 1860 | 1861 | 1862 | 1863 | 1864 | 1865 | 1866 | 1867 |

Tabelle III

Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz der Frau

Faktor für das Körpergewicht

|    | 00   | 01   | 02   | 03   | 04   | 05   | 06   | 07   | 08   | 09   |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 25 | 894  | 895  | 896  | 897  | 898  | 899  | 900  | 901  | 902  | 903  |
| 26 | 904  | 905  | 906  | 907  | 908  | 909  | 909  | 910  | 911  | 912  |
| 27 | 913  | 914  | 915  | 916  | 917  | 918  | 919  | 920  | 921  | 922  |
| 28 | 923  | 924  | 925  | 926  | 927  | 928  | 929  | 930  | 931  | 931  |
| 29 | 932  | 933  | 934  | 935  | 936  | 937  | 938  | 939  | 940  | 941  |
| 30 | 942  | 943  | 944  | 945  | 946  | 947  | 948  | 949  | 950  | 951  |
| 31 | 952  | 953  | 953  | 954  | 955  | 956  | 957  | 958  | 959  | 960  |
| 32 | 961  | 962  | 963  | 964  | 965  | 966  | 967  | 968  | 969  | 970  |
| 33 | 971  | 972  | 973  | 974  | 975  | 975  | 976  | 977  | 978  | 979  |
| 34 | 980  | 981  | 982  | 983  | 984  | 985  | 986  | 987  | 988  | 989  |
| 35 | 990  | 991  | 993  | 993  | 994  | 995  | 996  | 997  | 997  | 998  |
| 36 | 999  | 1000 | 1001 | 1002 | 1003 | 1004 | 1005 | 1006 | 1007 | 1008 |
| 37 | 1009 | 1010 | 1011 | 1012 | 1013 | 1014 | 1015 | 1016 | 1017 | 1018 |
| 38 | 1019 | 1019 | 1020 | 1021 | 1022 | 1023 | 1024 | 1025 | 1026 | 1027 |
| 39 | 1028 | 1029 | 1030 | 1031 | 1032 | 1033 | 1034 | 1035 | 1036 | 1037 |
| 40 | 1038 | 1039 | 1040 | 1041 | 1041 | 1042 | 1043 | 1044 | 1045 | 1046 |
| 41 | 1047 | 1048 | 1049 | 1050 | 1051 | 1052 | 1053 | 1054 | 1055 | 1056 |
| 42 | 1057 | 1058 | 1059 | 1060 | 1061 | 1062 | 1062 | 1063 | 1064 | 1065 |
| 43 | 1066 | 1067 | 1068 | 1069 | 1070 | 1071 | 1072 | 1073 | 1074 | 1075 |
| 44 | 1076 | 1077 | 1078 | 1079 | 1080 | 1081 | 1082 | 1083 | 1084 | 1084 |
| 45 | 1085 | 1086 | 1087 | 1088 | 1089 | 1090 | 1091 | 1092 | 1093 | 1094 |
| 46 | 1095 | 1096 | 1097 | 1098 | 1099 | 1100 | 1101 | 1102 | 1103 | 1104 |
| 47 | 1105 | 1106 | 1106 | 1107 | 1108 | 1109 | 1110 | 1111 | 1112 | 1113 |
| 48 | 1114 | 1115 | 1116 | 1117 | 1118 | 1119 | 1120 | 1121 | 1122 | 1123 |
| 49 | 1124 | 1125 | 1126 | 1127 | 1128 | 1128 | 1129 | 1130 | 1131 | 1132 |
| 50 | 1133 | 1134 | 1135 | 1136 | 1137 | 1138 | 1139 | 1140 | 1141 | 1142 |
| 51 | 1143 | 1144 | 1145 | 1146 | 1147 | 1148 | 1149 | 1150 | 1150 | 1151 |
| 52 | 1152 | 1153 | 1154 | 1155 | 1156 | 1157 | 1158 | 1159 | 1160 | 1161 |
| 53 | 1162 | 1163 | 1164 | 1165 | 1166 | 1167 | 1168 | 1169 | 1170 | 1171 |
| 54 | 1172 | 1172 | 1173 | 1174 | 1175 | 1176 | 1177 | 1178 | 1179 | 1180 |
| 55 | 1181 | 1182 | 1183 | 1184 | 1185 | 1186 | 1187 | 1188 | 1189 | 1190 |
| 56 | 1191 | 1192 | 1193 | 1194 | 1194 | 1195 | 1196 | 1197 | 1198 | 1199 |
| 57 | 1200 | 1201 | 1202 | 1203 | 1204 | 1205 | 1206 | 1207 | 1208 | 1209 |
| 58 | 1210 | 1211 | 1212 | 1213 | 1214 | 1215 | 1216 | 1217 | 1217 | 1218 |
| 59 | 1219 | 1220 | 1221 | 1222 | 1223 | 1224 | 1225 | 1226 | 1227 | 1228 |
| 60 | 1229 | 1230 | 1231 | 1232 | 1233 | 1234 | 1235 | 1236 | 1237 | 1238 |
| 61 | 1238 | 1239 | 1240 | 1241 | 1242 | 1243 | 1244 | 1245 | 1246 | 1247 |
| 62 | 1248 | 1249 | 1250 | 1251 | 1252 | 1253 | 1254 | 1255 | 1256 | 1257 |
| 63 | 1258 | 1259 | 1260 | 1260 | 1261 | 1262 | 1263 | 1264 | 1265 | 1266 |
| 64 | 1267 | 1268 | 1269 | 1270 | 1271 | 1272 | 1273 | 1274 | 1275 | 1276 |
| 65 | 1277 | 1278 | 1279 | 1280 | 1281 | 1281 | 1282 | 1283 | 1284 | 1285 |
| 66 | 1286 | 1287 | 1288 | 1289 | 1290 | 1291 | 1292 | 1293 | 1294 | 1295 |
| 67 | 1296 | 1297 | 1298 | 1299 | 1300 | 1301 | 1302 | 1303 | 1303 | 1304 |
| 68 | 1305 | 1306 | 1307 | 1308 | 1309 | 1310 | 1311 | 1312 | 1313 | 1314 |
| 69 | 1315 | 1316 | 1317 | 1318 | 1319 | 1320 | 1321 | 1322 | 1323 | 1324 |
| 70 | 1325 | 1325 | 1326 | 1327 | 1328 | 1329 | 1330 | 1331 | 1332 | 1333 |
| 71 | 1334 | 1335 | 1336 | 1337 | 1338 | 1339 | 1340 | 1341 | 1342 | 1343 |
| 72 | 1344 | 1345 | 1346 | 1347 | 1347 | 1348 | 1349 | 1350 | 1351 | 1352 |
| 73 | 1353 | 1354 | 1355 | 1356 | 1357 | 1358 | 1359 | 1360 | 1361 | 1362 |



Tabelle IV. Voraussagetabellen für den  
Faktor für Alter

|     | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  | 29  | 30  | 31  | 32  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 151 | 181 | 176 | 172 | 167 | 162 | 158 | 153 | 148 | 144 | 139 | 134 | 130 |
| 152 | 183 | 178 | 174 | 169 | 164 | 160 | 155 | 150 | 146 | 141 | 136 | 132 |
| 153 | 185 | 180 | 175 | 171 | 166 | 161 | 157 | 152 | 147 | 143 | 138 | 133 |
| 154 | 187 | 182 | 177 | 173 | 168 | 163 | 159 | 154 | 149 | 145 | 140 | 135 |
| 155 | 189 | 184 | 179 | 174 | 170 | 165 | 160 | 156 | 151 | 146 | 142 | 137 |
| 156 | 190 | 186 | 181 | 176 | 172 | 167 | 162 | 158 | 153 | 148 | 144 | 139 |
| 157 | 192 | 188 | 183 | 178 | 173 | 169 | 164 | 159 | 155 | 150 | 145 | 141 |
| 158 | 194 | 189 | 185 | 180 | 175 | 171 | 166 | 161 | 157 | 152 | 147 | 143 |
| 159 | 196 | 191 | 187 | 182 | 177 | 173 | 168 | 163 | 158 | 154 | 149 | 144 |
| 160 | 198 | 193 | 188 | 184 | 179 | 174 | 170 | 165 | 160 | 156 | 151 | 146 |
| 161 | 199 | 195 | 190 | 186 | 181 | 176 | 172 | 167 | 162 | 158 | 153 | 148 |
| 162 | 201 | 197 | 192 | 187 | 183 | 178 | 173 | 169 | 164 | 159 | 155 | 150 |
| 163 | 203 | 199 | 194 | 189 | 185 | 180 | 175 | 171 | 166 | 161 | 157 | 152 |
| 164 | 205 | 200 | 196 | 191 | 186 | 182 | 177 | 172 | 168 | 163 | 158 | 154 |
| 165 | 207 | 202 | 198 | 193 | 188 | 184 | 179 | 174 | 170 | 165 | 160 | 156 |
| 166 | 209 | 204 | 199 | 194 | 190 | 185 | 181 | 176 | 171 | 167 | 162 | 157 |
| 167 | 211 | 206 | 201 | 197 | 192 | 187 | 183 | 178 | 173 | 169 | 164 | 159 |
| 168 | 213 | 208 | 203 | 199 | 194 | 189 | 184 | 180 | 175 | 170 | 166 | 161 |
| 169 | 214 | 210 | 205 | 200 | 196 | 191 | 186 | 182 | 177 | 172 | 168 | 163 |
| 170 | 216 | 212 | 207 | 202 | 198 | 193 | 188 | 184 | 179 | 174 | 169 | 165 |
| 171 | 218 | 213 | 209 | 204 | 199 | 195 | 190 | 185 | 181 | 176 | 171 | 167 |
| 172 | 220 | 216 | 211 | 206 | 201 | 197 | 192 | 187 | 183 | 178 | 173 | 169 |
| 173 | 222 | 217 | 212 | 208 | 203 | 198 | 194 | 189 | 184 | 180 | 175 | 170 |
| 174 | 224 | 219 | 214 | 210 | 205 | 200 | 196 | 191 | 186 | 182 | 177 | 172 |
| 175 | 225 | 221 | 216 | 211 | 207 | 202 | 197 | 193 | 188 | 183 | 179 | 174 |
| 176 | 227 | 223 | 218 | 213 | 209 | 204 | 199 | 195 | 190 | 185 | 181 | 176 |
| 177 | 229 | 225 | 220 | 215 | 210 | 206 | 201 | 196 | 192 | 187 | 182 | 178 |
| 178 | 231 | 226 | 222 | 217 | 212 | 208 | 203 | 198 | 194 | 189 | 184 | 180 |
| 179 | 233 | 228 | 224 | 219 | 214 | 210 | 205 | 200 | 195 | 191 | 186 | 181 |
| 180 | 235 | 230 | 225 | 221 | 216 | 211 | 207 | 202 | 197 | 193 | 188 | 183 |
| 181 | 237 | 232 | 227 | 223 | 218 | 213 | 209 | 204 | 199 | 195 | 190 | 185 |
| 182 | 238 | 234 | 229 | 224 | 220 | 215 | 210 | 206 | 201 | 196 | 192 | 187 |
| 183 | 240 | 236 | 231 | 226 | 222 | 217 | 212 | 208 | 203 | 198 | 194 | 189 |
| 184 | 242 | 237 | 233 | 228 | 223 | 219 | 214 | 209 | 205 | 200 | 195 | 191 |
| 185 | 244 | 239 | 235 | 230 | 225 | 221 | 216 | 211 | 207 | 202 | 197 | 193 |
| 186 | 246 | 241 | 236 | 232 | 227 | 222 | 218 | 213 | 208 | 204 | 199 | 194 |
| 187 | 248 | 243 | 238 | 234 | 229 | 224 | 220 | 215 | 210 | 206 | 201 | 196 |
| 188 | 250 | 245 | 240 | 236 | 231 | 226 | 221 | 217 | 212 | 207 | 203 | 198 |
| 189 | 251 | 247 | 242 | 237 | 233 | 228 | 223 | 219 | 214 | 209 | 205 | 200 |
| 190 | 253 | 249 | 244 | 239 | 235 | 230 | 225 | 221 | 216 | 211 | 206 | 202 |
| 191 | 255 | 250 | 246 | 241 | 236 | 232 | 227 | 222 | 218 | 213 | 208 | 204 |
| 192 | 257 | 252 | 248 | 243 | 238 | 234 | 229 | 224 | 220 | 215 | 210 | 206 |
| 193 | 259 | 254 | 249 | 245 | 240 | 235 | 231 | 226 | 221 | 217 | 212 | 207 |
| 194 | 261 | 256 | 251 | 247 | 242 | 237 | 233 | 228 | 223 | 219 | 214 | 209 |
| 195 | 262 | 258 | 253 | 248 | 244 | 239 | 234 | 230 | 225 | 220 | 216 | 211 |
| 196 | 264 | 260 | 255 | 250 | 246 | 241 | 236 | 232 | 227 | 222 | 218 | 213 |
| 197 | 266 | 262 | 257 | 252 | 247 | 243 | 238 | 233 | 229 | 224 | 219 | 215 |
| 198 | 268 | 263 | 259 | 254 | 249 | 245 | 240 | 235 | 231 | 226 | 221 | 217 |
| 199 | 270 | 265 | 261 | 256 | 251 | 247 | 242 | 237 | 232 | 228 | 223 | 218 |
| 200 | 272 | 267 | 262 | 258 | 253 | 248 | 244 | 239 | 234 | 230 | 225 | 220 |

## Anhang

(Fortsetzung)

| 58 | 59 | 60   | 61 | 62  | 63  | 64  | 65  | 66  | 67  | 68  | 69  | 70  |
|----|----|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 8  | 3  | -1,2 | -6 | -11 | -15 | -20 | -25 | -29 | -34 | -39 | -43 | -48 |
| 10 | 5  | 0,6  | -4 | -9  | -13 | -18 | -23 | -27 | -32 | -37 | -41 | -46 |
| 12 | 7  | 2    | -2 | -7  | -12 | -16 | -21 | -26 | -30 | -35 | -40 | -44 |
| 14 | 9  | 4    | 0  | -5  | -10 | -14 | -19 | -24 | -28 | -33 | -38 | -42 |
| 16 | 11 | 6    | 1  | -3  | -8  | -13 | -17 | -22 | -27 | -31 | -36 | -41 |
| 17 | 13 | 8    | 3  | -1  | -6  | -11 | -15 | -20 | -25 | -29 | -34 | -39 |
| 19 | 15 | 10   | 5  | 1   | -4  | -9  | -14 | -18 | -23 | -28 | -32 | -37 |
| 21 | 17 | 12   | 7  | 2   | -2  | -7  | -12 | -16 | -21 | -26 | -30 | -35 |
| 23 | 19 | 14   | 9  | 4   | 0   | -5  | -10 | -15 | -19 | -24 | -29 | -33 |
| 25 | 21 | 16   | 11 | 6   | 1   | -3  | -8  | -13 | -17 | -22 | -27 | -31 |
| 27 | 23 | 18   | 13 | 8   | 3   | -1  | -6  | -11 | -15 | -20 | -25 | -30 |
| 29 | 25 | 20   | 15 | 10  | 5   | 0   | -4  | -9  | -14 | -18 | -23 | -28 |
| 31 | 27 | 22   | 17 | 12  | 7   | 2   | -2  | -7  | -12 | -16 | -21 | -26 |
| 33 | 29 | 24   | 19 | 14  | 9   | 4   | -1  | -5  | -10 | -15 | -19 | -24 |
| 35 | 31 | 26   | 21 | 16  | 11  | 6   | 1   | -3  | -8  | -13 | -17 | -22 |
| 37 | 33 | 28   | 23 | 18  | 13  | 8   | 3   | -1  | -6  | -11 | -16 | -20 |
| 39 | 35 | 30   | 25 | 20  | 15  | 10  | 5   | 0   | -4  | -9  | -14 | -18 |
| 41 | 37 | 32   | 27 | 22  | 17  | 12  | 7   | 2   | -2  | -7  | -12 | -17 |
| 43 | 39 | 34   | 29 | 24  | 19  | 14  | 9   | 4   | -1  | -5  | -10 | -15 |
| 45 | 41 | 36   | 31 | 26  | 21  | 16  | 11  | 6   | 1   | -3  | -8  | -13 |
| 47 | 43 | 38   | 33 | 28  | 23  | 18  | 13  | 8   | 3   | -1  | -6  | -11 |
| 49 | 45 | 40   | 35 | 30  | 25  | 20  | 15  | 10  | 5   | 0   | -4  | -9  |
| 51 | 47 | 42   | 37 | 32  | 27  | 22  | 17  | 12  | 7   | 2   | -2  | -7  |
| 53 | 49 | 44   | 39 | 34  | 29  | 24  | 19  | 14  | 9   | 4   | -1  | -5  |
| 55 | 51 | 46   | 41 | 36  | 31  | 26  | 21  | 16  | 11  | 6   | 1   | -3  |
| 57 | 53 | 48   | 43 | 38  | 33  | 28  | 23  | 18  | 13  | 8   | 3   | -1  |
| 59 | 55 | 50   | 45 | 40  | 35  | 30  | 25  | 20  | 15  | 10  | 5   | 0   |
| 61 | 57 | 52   | 47 | 42  | 37  | 32  | 27  | 22  | 17  | 12  | 7   | 2   |
| 63 | 59 | 54   | 49 | 44  | 39  | 34  | 29  | 24  | 19  | 14  | 9   | 4   |
| 65 | 61 | 56   | 51 | 46  | 41  | 36  | 31  | 26  | 21  | 16  | 11  | 6   |
| 67 | 63 | 58   | 53 | 48  | 43  | 38  | 33  | 28  | 23  | 18  | 13  | 8   |
| 69 | 65 | 60   | 55 | 50  | 45  | 40  | 35  | 30  | 25  | 20  | 15  | 10  |
| 71 | 67 | 62   | 57 | 52  | 47  | 42  | 37  | 32  | 27  | 22  | 17  | 12  |
| 73 | 69 | 64   | 59 | 54  | 49  | 44  | 39  | 34  | 29  | 24  | 19  | 14  |
| 75 | 71 | 66   | 61 | 56  | 51  | 46  | 41  | 36  | 31  | 26  | 21  | 16  |
| 77 | 73 | 68   | 63 | 58  | 53  | 48  | 43  | 38  | 33  | 28  | 23  | 18  |
| 79 | 75 | 70   | 65 | 60  | 55  | 50  | 45  | 40  | 35  | 30  | 25  | 20  |
| 81 | 77 | 72   | 67 | 62  | 57  | 52  | 47  | 42  | 37  | 32  | 27  | 22  |
| 83 | 79 | 74   | 69 | 64  | 59  | 54  | 49  | 44  | 39  | 34  | 29  | 24  |
| 85 | 81 | 76   | 71 | 66  | 61  | 56  | 51  | 46  | 41  | 36  | 31  | 26  |
| 87 | 83 | 78   | 73 | 68  | 63  | 58  | 53  | 48  | 43  | 38  | 33  | 28  |
| 89 | 85 | 80   | 75 | 70  | 65  | 60  | 55  | 50  | 45  | 40  | 35  | 30  |
| 91 | 87 | 82   | 77 | 72  | 67  | 62  | 57  | 52  | 47  | 42  | 37  | 32  |
| 93 | 89 | 84   | 79 | 74  | 69  | 64  | 59  | 54  | 49  | 44  | 39  | 34  |
| 95 | 91 | 86   | 81 | 76  | 71  | 66  | 61  | 56  | 51  | 46  | 41  | 36  |
| 97 | 93 | 88   | 83 | 78  | 73  | 68  | 63  | 58  | 53  | 48  | 43  | 38  |
| 99 | 95 | 90   | 85 | 80  | 75  | 70  | 65  | 60  | 55  | 50  | 45  | 40  |
|    |    | 92   | 87 | 82  | 77  | 72  | 67  | 62  | 57  | 52  | 47  | 42  |
|    |    | 94   | 89 | 84  | 79  | 74  | 69  | 64  | 59  | 54  | 49  | 44  |



Tabelle IV

|     | 46  | 47  | 48  | 49  | 50  | 51  | 52  | 53  | 54  | 55  | 56  | 57  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 151 | 64  | 60  | 55  | 50  | 46  | 41  | 36  | 31  | 27  | 22  | 17  | 13  |
| 152 | 66  | 61  | 57  | 52  | 47  | 43  | 38  | 33  | 29  | 24  | 19  | 15  |
| 153 | 68  | 63  | 59  | 54  | 49  | 45  | 40  | 35  | 31  | 26  | 21  | 16  |
| 154 | 70  | 65  | 60  | 56  | 51  | 46  | 42  | 37  | 32  | 28  | 23  | 18  |
| 155 | 72  | 67  | 62  | 58  | 53  | 48  | 44  | 39  | 34  | 30  | 25  | 20  |
| 156 | 73  | 69  | 64  | 59  | 55  | 50  | 45  | 41  | 36  | 31  | 27  | 22  |
| 157 | 75  | 71  | 66  | 61  | 57  | 52  | 47  | 43  | 38  | 33  | 29  | 24  |
| 158 | 77  | 72  | 68  | 63  | 58  | 54  | 49  | 44  | 40  | 35  | 30  | 26  |
| 159 | 79  | 74  | 70  | 65  | 60  | 56  | 51  | 46  | 42  | 37  | 32  | 28  |
| 160 | 81  | 76  | 72  | 67  | 62  | 57  | 53  | 48  | 43  | 39  | 34  | 29  |
| 161 | 83  | 78  | 73  | 69  | 64  | 59  | 55  | 50  | 45  | 41  | 36  | 31  |
| 162 | 85  | 80  | 75  | 71  | 66  | 61  | 57  | 52  | 47  | 42  | 38  | 33  |
| 163 | 86  | 82  | 77  | 72  | 68  | 63  | 58  | 54  | 49  | 44  | 40  | 35  |
| 164 | 88  | 84  | 79  | 74  | 70  | 65  | 60  | 56  | 51  | 46  | 42  | 37  |
| 165 | 90  | 85  | 81  | 76  | 71  | 67  | 62  | 57  | 53  | 48  | 43  | 39  |
| 166 | 92  | 87  | 83  | 78  | 73  | 69  | 64  | 59  | 55  | 50  | 45  | 41  |
| 167 | 94  | 89  | 84  | 80  | 75  | 70  | 66  | 61  | 56  | 52  | 47  | 42  |
| 168 | 96  | 91  | 86  | 82  | 77  | 72  | 68  | 63  | 58  | 54  | 49  | 44  |
| 169 | 98  | 93  | 88  | 83  | 79  | 74  | 69  | 65  | 60  | 55  | 51  | 46  |
| 170 | 99  | 95  | 90  | 85  | 81  | 76  | 71  | 67  | 62  | 57  | 53  | 48  |
| 171 | 101 | 97  | 92  | 87  | 83  | 78  | 73  | 68  | 64  | 59  | 54  | 50  |
| 172 | 103 | 98  | 94  | 89  | 84  | 80  | 75  | 70  | 66  | 61  | 56  | 52  |
| 173 | 105 | 100 | 96  | 91  | 86  | 82  | 77  | 72  | 67  | 63  | 58  | 53  |
| 174 | 107 | 102 | 97  | 93  | 88  | 83  | 79  | 74  | 69  | 65  | 60  | 55  |
| 175 | 109 | 104 | 99  | 95  | 90  | 85  | 81  | 76  | 71  | 67  | 62  | 57  |
| 176 | 110 | 106 | 101 | 96  | 92  | 87  | 82  | 78  | 73  | 68  | 64  | 59  |
| 177 | 112 | 108 | 103 | 98  | 94  | 89  | 84  | 80  | 75  | 70  | 66  | 61  |
| 178 | 114 | 109 | 105 | 100 | 95  | 91  | 86  | 81  | 77  | 72  | 67  | 63  |
| 179 | 116 | 111 | 107 | 102 | 97  | 93  | 88  | 83  | 79  | 74  | 69  | 65  |
| 180 | 118 | 113 | 108 | 104 | 99  | 94  | 90  | 85  | 80  | 76  | 71  | 66  |
| 181 | 120 | 115 | 110 | 106 | 101 | 96  | 92  | 87  | 82  | 78  | 73  | 68  |
| 182 | 122 | 117 | 112 | 108 | 103 | 98  | 93  | 89  | 84  | 79  | 75  | 70  |
| 183 | 123 | 119 | 114 | 109 | 105 | 100 | 95  | 91  | 86  | 81  | 77  | 72  |
| 184 | 125 | 121 | 116 | 111 | 107 | 102 | 97  | 93  | 88  | 83  | 78  | 74  |
| 185 | 127 | 123 | 118 | 113 | 108 | 104 | 99  | 94  | 90  | 85  | 80  | 76  |
| 186 | 129 | 124 | 120 | 115 | 110 | 106 | 101 | 96  | 92  | 87  | 82  | 78  |
| 187 | 131 | 126 | 121 | 117 | 112 | 107 | 103 | 98  | 93  | 89  | 84  | 79  |
| 188 | 133 | 128 | 123 | 119 | 114 | 109 | 105 | 100 | 95  | 91  | 86  | 81  |
| 189 | 134 | 130 | 125 | 120 | 116 | 111 | 106 | 102 | 97  | 92  | 88  | 83  |
| 190 | 136 | 132 | 127 | 122 | 118 | 113 | 108 | 104 | 99  | 94  | 90  | 85  |
| 191 | 138 | 134 | 129 | 124 | 119 | 115 | 110 | 105 | 101 | 96  | 91  | 87  |
| 192 | 140 | 135 | 131 | 126 | 121 | 117 | 112 | 107 | 103 | 98  | 93  | 89  |
| 193 | 142 | 137 | 133 | 128 | 123 | 119 | 114 | 109 | 104 | 100 | 95  | 90  |
| 194 | 144 | 139 | 134 | 130 | 125 | 120 | 116 | 111 | 106 | 102 | 97  | 92  |
| 195 | 146 | 141 | 136 | 132 | 127 | 122 | 118 | 113 | 108 | 104 | 99  | 94  |
| 196 | 147 | 143 | 138 | 133 | 129 | 124 | 119 | 115 | 110 | 105 | 101 | 96  |
| 197 | 149 | 145 | 140 | 135 | 131 | 126 | 121 | 117 | 112 | 107 | 103 | 98  |
| 198 | 151 | 146 | 142 | 137 | 132 | 128 | 123 | 118 | 114 | 109 | 104 | 100 |
| 199 | 153 | 148 | 144 | 139 | 134 | 130 | 125 | 120 | 116 | 111 | 106 | 102 |
| 200 | 155 | 150 | 145 | 141 | 136 | 131 | 127 | 122 | 117 | 112 | 108 | 103 |

# Sachverzeichnis

- Überhaldensche Reaktion 90  
 Abnutzungsquote 131  
 — Einfluß des Alters 132  
 — von Fett und Kohlenhydratkost 132  
 Acetaldehyd als Zwischenprodukt des oxydativen Zuckerabbaues 263, 282  
 Acetessigsäure 282, 308, 473  
 — synthetische Bildung 476  
 Acetonebrechen der Kinder 313  
 Acetonkörper 294, 296, 308, 313  
 Acetonkriegerbildung aus Acetaldehyd durch Synthese 310  
 — aus Fetten 309  
 — aus ringförmigen Aminosäuren 121, 310  
 Actonurie der Kinder 314  
 — der Schwangeren 314, 378  
 — Hunger 313  
 Acetylcholin 499  
 Adonias 314, 318, 565, 572  
 — diabetische 314, 318, 574  
 Addisonische Krankheit 57, 572, 599  
 — Implantation bei 552, 591  
 Adenose 172  
 Adenin 153  
 Adenyl-riboseid s. Adenosin  
 Adrenalin 129, 282, 532, 597  
 — Anwendung 599  
 — Bestimmungsmethoden 594  
 — Entstehung im Organismus 594  
 — Physiologie 594  
 — Synthese 597  
 Adrenalinlucosurie 284, 288, 290ff  
 Adrenalinhyperglykämie 288, 597, 598, 571  
 Adrenalin 53, 594, 599  
 Apfelsäure 294, 282, 283  
 Äquivalenztafel des K. hlenhydratgehalt von Gebacken 401  
 — — — v. n. Nahrungsmitteln 314  
 Äthylacetessigsäure 112  
 Ätiopathogen 117, 522  
 — Iso 522  
 Arginin 10,  
 Argonin 31, 42, 705  
 Alanin 70ff, 112  
 — Konstitution 70  
 — Substitution 60ff  
 Albumosen 83  
 Aldehyddiabetes 257  
 Aldehyddiabetes 257  
 Aldehyddiabetes 257  
 Aldehyddiabetes 257  
 Aldolcondensat n 251, 478  
 Alkalidiehung dekomponiert 566  
 — kompensiertes 566  
 Alkaluric 31, 566  
 — Beziehungen zur kompensierten und dekompensierten Acidose und Alkalose 566  
 — beim Diabetes mellitus 317, 318  
 — bei Rachitis 594  
 — bei Tetanie 594  
 Alkalüberschuß dekompensierter 566  
 — kompensierter 566  
 Alkalose 566, 572  
 Alkaptonurie 93, 116  
 — Atkale 117ff  
 — Sitz der Störung 121ff  
 — Symptomatologie 121  
 — Therapie 124  
 — Urinreaktion bei 121ff  
 Allantoin 173, 179  
 Allen-Drey Test 709  
 Allergien 329, 407  
 Allergie 142  
 Alkoholsterin 406, 409, 502, 512  
 Aminosäure als Zwischenprodukt des oxydativen Zuckerabbaues 263  
 Amino-lycogen 98, 101  
 Amination v. freier Kohlenstoffkette 191  
 1 Amino-capronsäure 81  
 1 Amino-capronsäure s. Glykollin  
 1 Amino-6 guanidinvaleriansäure s. Arginin  
 1 Amino-isovaleriansäure s. Valin  
 1 Amino-1-oxypropionsäure s. Serin  
 1 Amino-propionsäure s. Alanin  
 2 Amino-6-oxypurin s. Guanin  
 6 Amino-purin s. Adenin  
 Amino-säureaustausch im Harn bei Cystinurie 114  
 Aminosäuren Abbau, untermediärer 94  
 — Bildung aus Ketonsäuren 102  
 — Chemie 70  
 Ernährung künstliche, mit 93  
 Synthese im Organismus 101ff  
 1 Amino-1-thiopropionsäure s. Cystein  
 Ammoniakauscheidung, Vermehrung bei acidotischen Zuständen 304, 317, 573  
 — Verminderung bei Nierenkrankheiten 577  
 Amylaceenkost in der Insulintherapie 403  
 Amyloid 127  
 Amyloidose 127  
 Anämie bei hämolytischem Ikterus 533  
 — Biermerische 531  
 — Ikteruscephalus 533  
 — hämolytische anaemische 531  
 — perniziöse 531  
 Anämien 530  
 Anaphylactogen 142  
 Anaphylaxie 142  
 Anaphylaktischen 192  
 Anzink-pertone bei Diabetes 301  
 Anhydrosucrose 216  
 Anhydrosucker 216, 322, 411

## Berichtigungen.

|   |   |
|---|---|
| Seite 60, Zeile 8 von unten, statt Splanchromikrie                  | muß es heißen Splanchnomikrie                   |
| „ 120, „ 7 „ oben, „ Benzoring                                      | „ „ „ Benzolring                                |
| „ 141, 3 Marginalie, „ Anaphylarie                                  | „ „ „ Anaphylarie                               |
| „ 179, Zeile 9 von oben, „ hingewissen                              | „ „ „ hingewiesen                               |
| „ 239, „ 5 „ unten, „ Carcia  | „ „ „ Garcia                                    |
| „ 240, „ 8 „ „ „ Bodzynski  | „ „ „ Bondzynski                                |
| „ 241, „ 1 „ oben, „ Flata  | „ „ „ Falta                                     |
| „ 242, „ 8 „ „ „ Wiechowsk  | „ „ „ Wiechowski                                |
| „ 260, Schema, „ Camizzaro  | „ „ „ Cannizzaro                                |
| „ 535, Zeile 10 von unten, statt Pophyrine                          | „ „ „ Porphyrine                                |
| „ 678, „ 9 und 10 von unten, statt nur Kollektor für das Provitamin | muß es heißen nur der Kollektor für das Vitamin |
| „ 682, Zeile 14 von oben, statt bisher noch nicht                   | muß es heißen bisher noch kaum                  |

- Chenodeoxycholsäure 510, 660  
 Cheyne Stokesche Atmung 570  
 Chinasäure und Derivate, Anwendung als Gichtmittel 231  
 p-Chinolbildung 119  
 p-Chinon 120  
 Chloridstoffwechsel 584ff  
 Chlorom 535  
 Chlorose 530  
 Cholämie 513  
 Cholangiure 497, 510  
 — Duox 497, 510  
 — Monox 497, 510  
 — Triox 497, 510  
 517  
 Zelle 604  
 Cholesteringehalt des Blutes 493ff  
 — der Nahrungsmittel 498  
 Cholesterinurie, endogene 507  
 Cholesterinresorption 494  
 Cholesterinspeicherung in Nebenniere und Ovar 507  
 Cholesterinynthese im tieferen Organismus 500  
 — Verhältnis von freiem zum Estercholesterin 506  
 — Verhalten im intermedären Stoffwechsel 501  
 Cholesterinestergehalt des Blutes 499, 506  
 Cholesterinesterspaltung 498  
 Cholesterin-Fettsäure 657  
 Cholesterin-Pigment-Kalksteine 660  
 Cholesterinsteine 660  
 Cholin 100, 483, 484, 490, 713  
 — Hormoncharakter 480, 713  
 Choline 106  
 Cholsäure 497, 511  
 Chonitritinsäure 86  
 Chromocoe 548, 549  
 Chylurie 482  
 Darmreinigung in der Lichttherapie 233  
 Offenes Verhalten im Stoffwechsel 180  
 Chlamin 487  
 Chlaminbeziehung zur Leber bei Phlebotomie 204  
 Chlaminpräparate 236  
 Chlamininjektion des akuten Chlaminfalls 237  
 Coma diabeticum 318, 319  
 351, 352  
 — Ursachen 318  
 — Verlauf 319  
 — atypisches 352  
 — mit Kreislaufinsuffizienz 349  
 — typisch = dysnoisches 351  
 Crotonsäure 121  
 Cyanamil als Zwischenprodukt der Kreatinynthese 110  
 Cyclophos 101  
 Cymarose 246  
 Cystein 80, 112  
 Cysteinurie 113  
 Cystin 81  
 Cystinabbau 111ff  
 — (Cystin) n 81  
 — Cystin 103, 115  
 — Cystin im Harn  
 — bei Cystinurie 111  
 — bei Sarkosinurie 115  
 — bei akuter gelber Leber atrophie 115  
 — bei Lebercirrhose 115  
 Cystinsteine 617  
 Cystinurie 111  
 — Atypische 111  
 — Diagnose 111  
 — Klinik 114  
 — Therapie 111  
 Cytidin 110  
 Cytidinhydrochlorid 103  
 Cytosin 117  
 Cytosindibosid = Cytidin  
 Dehydrase 74  
 Dehydratation 74ff  
 Dekomposition fettige 480  
 Dermocoele Krankheit 48  
 Desaminierung der Aminosäuren 91ff, 118  
 — — Leber 91  
 — — Mechanismus 91ff  
 — — relative 91ff  
 118  
 — — reduktive 91  
 — der Purine 170  
 Desoxybifurone 144  
 Desoxycholsäure 470, 497  
 499, 510, 511, 611  
 Desoxyker 246  
 Deuterporphyrin 517, 522  
 — Disacetyl 522  
 Diabetes desipiens 344  
 — insipiens 323, 373  
 — insipiens 323, 622ff, 705  
 — — Atypische 622  
 — — klinische Chemie 623  
 — — Therapie 626  
 Diabetes insipidus Verlaufsformen 624  
 — kindlicher Behandlung 417  
 — mellitus, Ätiologie 381  
 — — Altersdisposition 386  
 — — Beginn der Erkrankung 318  
 — — Einteilung nach der Schwere der Erkrankung 325, 348  
 — — Fettleibigkeit und 370  
 — — Gesamtumsatz an flüssigen Flüssigkeiten und Fett 342  
 — — Geschlechtsdisposition 368  
 — — Gicht und 371  
 — — Grundsatz 340  
 — — Heredität 385  
 — — Infektionskrankheiten und 372  
 — — Leber und 373  
 — — Nahrungsbedarf 340  
 — — Organosymptomatologie 343  
 — — — Auge 373  
 — — — Geschlechtorgane 367  
 — — — Harnorgane 363  
 — — — Haut 363  
 — — — Kreislauforgane 369  
 — — — Nervensystem 361  
 387  
 — — — Respirationsorgane 377  
 — — — Verdauungstractus 376  
 — — — Rassen disposition 385  
 — — Schwangerschaft und 318  
 — — Theorie 388  
 — — Therapie, Rasse 476  
 — — — diätetische 393  
 — — — Insulin 412  
 — — — medikamentöse 434  
 Typen konstitutionelle 347  
 — Verlauf 346  
 — Wasserhaushalt 343  
 — — — diätetischer 373  
 — — — renaler 373  
 Dialursäure 178  
 Diamine 83, 104, 114  
 — Nachweis 114  
 — Vorkommen im Harn bei Cystinurie 114  
 — — im Kot bei gewissen Krankheiten 114  
 — — — Diaminocapronsäure = Diamin  
 — — — Diaminvaleriansäure = Ornithin

- Anorexie, primäre 56  
 Anoxämie 570  
 Anthropodesoxycholsäure 511, 660  
 Antigen 142ff  
 Antikörper 143  
 Antistherilitätsfaktor 691  
 Arginin, Abbau 100  
 — Beziehung zum Kreatin 109  
 — Formel 82  
 — Synthesen 103
- Arterienpunkt 316, 564  
 Arterio capillary fibrosis 203, 363  
 Arteriosklerose  
 des Cholester  
 Arthritis alkapt  
 Arthritismus 192, 202  
 Arthrotropie von Substanzen 124  
 Arthritis 192, 202  
 Artosen 184
- 570  
 — Kußmaulsche große 351, 570  
 Atmungshemmung durch Blausäure 73  
 — durch Narkotica 73  
 Atmungsmodelle 73  
 Atmungsregulation, zentrale 315, 563, 569  
 Atophan 183, 231  
 Atophanabkömmlinge als Gichtmittel 232  
 Atophanbehandlung der Gicht 231  
 Atophanwirkung, Mechanismus der 183  
 Aurantiasis cutis 555  
 Autoxydation 72  
 Avitaminosen 670ff
- Belastungsprobe mit anderen Zuckerarten 322  
 — mit Starke 323  
 — mit Traubenzucker 321, 322  
 — perorale 321  
 Bence Jonesscher Eiweißkörper 127  
 Benzolring, Aufspaltung im Organismus 120ff  
 — orthochinoide 120  
 — parachinoide 121
- beim Tier  
 — klinische Erscheinungen 685  
 — Therapie 687
- Übergang in Kreatin 110  
 Betaäne 105  
 Biermersche Anämie 531  
 Bilifuscin 528  
 Bilirubin 524
- reaktion 87  
 Blutdrüsenklerose, multiple (Falta) 55  
 Blutfarbstoffbildung, Ort der 530  
 Blutfarbstoffchemie 515  
 Blutfarbstoffstoffwechsel 515  
 — Bilanz 529  
 — Störungen des 530  
 Blutharnsäure 175  
 — bei Hautkrankheiten 205  
 Blutpuffer 317, 562, 571  
 — Verschiebungen innerhalb der — bei krankhaften Zuständen 572  
 Blutzucker bei Arbeit 338  
 — Bestimmungsmethoden
- Blutzucker Konstanz des — spiegels 286  
 — Schwellenwert für die Niere 287  
 — Verhalten bei Zuckerbelastung 287, 321  
 — Verteilung auf Plasma und Blutkörperchen 288  
 Bothriocephalus anämie 533  
 Bremer Williams'sche Reaktion 308  
 Brenzcatechinase 550  
 Brenztraubensäure als Zwischenprodukt bei der Gärung 255  
 — — des Kohlenhydrat abbaues im Organismus 263, 264  
 — — der Kohlenhydratbildung aus Fett 282  
 Bronzediabetes 356, 357, 547  
 Brunsthormon 709
- Cadaverin 83, 104  
 — Vorkommen im Harn bei der Cystinurie 114  
 — — im Kot bei gewissen Krankheiten 114  
 Calciurie 643  
 Calcinosis universalis 200, 603ff.  
 Calciumcarbonatsteine 657  
 Calciumstoffwechsel 591ff  
 — bei Calcinosis universalis 604  
 — bei Hunger und Kriegsosteopathie 602  
 — bei puerperaler Osteomalacie 601  
 — bei Rachitis 595  
 — bei Tetanie 598  
 — Einfluß des Magnesiums 591  
 — Epithelkörperchen und 599  
 Calorienbedarf unter physiologischen Bedingungen 19  
 — Berechnung des 11  
 Calorienrechnung bei der Ernährung 10  
 Calorientoleranz 329
- des Pankreas auf den 295  
 — der Schilddrüse auf den 291  
 — chemischer Substanzen auf den 292
- Cellulose 250  
 Cerasin 488, 490  
 Cerebron 488  
 Cerebronsäure 488  
 Cerebroside 488

- Fumarsäure 121, 264 282, 287  
 Fäulnis Entstehung bei der alkoholischen Gärung 96 287  
 Gärung alkoholische 253  
 — — Zweite Form der 256  
 — Dritte Form der 256  
 — Buttersäure 257  
 — Fumarsäure 257  
 — Milchsäure 257  
 Garamsaccharimeter 251, 252  
 Galaktose 246 247, 267  
 Galaktose 378  
 Lalle Wasser 658  
 — chemische Zusammen-  
 setzung 658  
 — Leber 658  
 Gallenfarbstoff 524  
 Gallenfarbstoffbildung, ex-  
 trahepatische 527  
 — Mechanismus der 526  
 — Ort der 527  
 Gallenfarbstoffstoffwechsel  
 524  
 — Störungen des 523  
 Gallensäurenanhäufung im  
 Blut, Krankheiten durch  
 512  
 Gallensäuren Chemie 511  
 — Funktion 512  
 — Synthese, biologische 511  
 — Vorkommen 511  
 Gallensäurestoffwechsel  
 510ff  
 — Cholesterin und 511  
 Gallensteine 635  
 — Diagnostik 635  
 — Entstehung 660  
 — Therapie 664  
 — Nachsorge 663  
 Gallenthromben 541  
 Gallenperforation perfora-  
 tionlose 513  
 — reaktive 513  
 Gallstern 672  
 Gasterin diabetische 340  
 Gastheorie kinetische 577  
 Gasterische Krankheit 490  
 — — Pimentation bei 547  
 Gelenkchronose 125  
 Gemütskur 320 408  
 Gentiansäure 116  
 Gesamtstoffwechsel im Fieber  
 20  
 — Ethnologie des 9  
 — bei Hunger 25  
 — bei Überernährung 23  
 Geschlechtsdrüsen Einwir-  
 kung auf den Grundum-  
 satz 1: 33  
 — und Kohlenhydratstoff-  
 wechsel 340  
 Geschlechtsdrüsen und  
 Luxuskonsumption 34  
 — und Wasserschwank 120  
 — und spermatogenetische  
 Wirkung 33  
 Gicht Altersdisposition 207  
 — atypische 206  
 — Beziehungen des Alkohols  
 zur 211  
 — — des Biers 212  
 — — zur Konkrementbil-  
 dung in den akuten  
 Harnwegen 211  
 — chronische 187  
 — Dia nose 214  
 — Gefäßschumpfung und  
 220  
 — Gesamtschwankung bei  
 207  
 — Geschichte 192  
 — Geschichtschreibung  
 207  
 — Gruppenanatomie 189  
 — Klinik 114  
 — Nervenkrankheiten ent-  
 stehen 114 und 220  
 — Organismus 114 zu  
 Haut 201  
 — Versenkung 206  
 — — Niere 181 211 214  
 — Organe und Kräfte 206  
 — Respirationsorgane  
 204  
 — Verdauungsorgane 200  
 — — Zirkulationsorgane  
 203  
 — primäre 181 191  
 — sekundäre 181 211 214  
 — Therapie Ernährung  
 220  
 — medikamentöse 211  
 — — funktionelle Hun-  
 ger 213  
 — tophus 198  
 — viscerale 201  
 Gichtäquivalente 200  
 Gichtanfall Klinik 114  
 — — Lokalisation 197  
 — — Pathogenese 190  
 — — Therapie 211  
 — — Ursachen 190  
 Gichtgelenk 213  
 Gichtgeschwür 191  
 Gichtschwamm 220  
 — bei Hithogen 181 191  
 Glycerin 216  
 Glycerin 344  
 Glucose 219 207ff  
 — Glucosegallien durch 11  
 Wirkung auf das Nerven-  
 system 207  
 Glucosegenese 11 Mus-  
 kel 20 11 207ff  
 Glucosegase 208  
 Glucosegenese 208  
 Glucoseheptasäure 329  
 Glucoseheptat 213 268  
 Glucose 219  
 Glucosegenese 208ff 344  
 302  
 Glucosamin 85  
 — — Polle für die KH Bildung  
 aus Fucose 271  
 Glucosane 246 328  
 — — Anwendung in der Dia-  
 betestherapie 410  
 d Glucose 244  
 — — 1 Glucose 215  
 — — 2 Glucose 215  
 — — 3 Glucose 215, 257  
 — — 4 Methylglucose 215  
 — — 5 Methylglucose 215  
 — — 6 Methylglucose 215  
 Glucose 244  
 Glucoseurina inarcora 323  
 Glucoseurie durch Adrenalin  
 203  
 — durch Adrenalin 244 286  
 288ff  
 alimentäre 320  
 chronische 320  
 Einfluß des Alkohols auf  
 die 336  
 — der Eiweißzufuhr auf  
 die 331  
 — fieberhafter Erkrän-  
 kungen auf die 340  
 — der Fettzufuhr auf die  
 331  
 — des Insulins auf die  
 301  
 — verschiedener Kohlen-  
 hydrate auf die 325  
 — — der Kohlenhydrate auf  
 die 336  
 — der Nahrungsbeschrän-  
 kung auf die 329  
 — des Nervensystems auf  
 die 334  
 — — des Urinorgane auf  
 die 371  
 nach Fressung 255  
 Geschlechtsdrüsen und  
 340  
 harnstoff 323 374  
 Hunger 371  
 Hypophyse und 1201 479  
 — Nebenniere und 241 204  
 208ff, 301  
 — bei Pankreasexstirpation  
 206  
 paralyse 374  
 — passiver 323  
 — Phosphor 208ff  
 — Schilddrüse und 1201 479  
 — Schilddrüse 364  
 — durch chemische Stimulan-  
 zen und 1201 479  
 — transaktive 314

- Diaminurie 114  
 Diamylose 248  
 Diastase 250, 268  
 Diathese, harnsaure 212  
 Diazoreaktion 548  
 Digitoxose 246  
 Dihydrocholesterin s. Koprosterin  
 3, 5 Diodotyrosin 84  
 Diketopiperazine 88  
 — Formel 88  
 — Spaltbarkeit, fermentative 88  
 Dimethylguanidin, asymmetrisches 111  
 Dioxyceton 243, 329, 411  
 2, 6 Dioxo 5 methylpyrimidin s. Thymin  
 3, 4 Dioxiphenylalanin s. Dopa  
 2, 6 Dioxypurin s. Xanthin 154  
 2, 6 Dioxypyrimidin s. Uracil  
 Dipyrrolymethane 521  
 Dipyrrolymethene 521  
 Disaccharide 247ff  
 Dissoziation elektrolitische 559  
 Donnansches Membrangleichgewicht 610  
 Dopa 124 549, 550 698  
 Dopaoxydase 549  
 Druck hydrodynamischer 609  
 — onkotischer 612  
 — osmotischer 577  
 — Quellungs 611  
 Dyspnoe, Arbeits 569  
 — kardiale 570  
 — pulmonale 569  
 — zentrogene 569  
 Dy:
- Dyzooamylie 365 332
- Ehrlich Fröschersche Dissoziation 527, 545  
 Eisenbedarf 606  
 Eisenstoffwechsel 605  
 Eiweiß, Bedeutung, stoffliche 78  
 — Resorption 91  
 — Verdauung 91  
 — Wiederaufbau 93  
 — Wirkung spezifisch dynamische 16 136  
 — zirkulierendes 129  
 Eiweißbedarf 134  
 Eiweißempfindlichkeit bei Diabeteskranken 334  
 Eiweißkörper, Abbau, partieller 89  
 — Aufbau, molekularer 86
- Eiweißkörper, Bausteine 78  
 — Chemie 78ff  
 — Molekülgröße 88  
 — pathologische 127  
 Eiweißmast 137  
 Eiweißminimum 131  
 — bei Rohkost 135  
 Eiweißstoffwechsel Einfluß des physikalischen chemischen Zustandes der Gewebssäfte 141  
 — endogener 130  
 — exogener 130  
 — Fermente 90  
 — im Fieber 21  
 — in seiner Gesamtheit 129  
 Eiweißüberernährung 136  
 Eiweißunterernährung 138  
 Eiweißumsatz, Berechnung des 5  
 — Einfluß endokriner Organe 131  
 — im Fieber 138  
 — im afebrilen Inkubationsstadium 139  
 Eiweißvergiftung bei Eckschen Fistelhunden 93  
 Eiweißzentrum 22, 140  
 Eiweißzerfall toxischer, beim Carcinom 141  
 — bei kachektischen Zuständen 141  
 — im Fieber 22, 138  
 Eiweißzersetzung, endogene 129  
 — exogene 129  
 Eiweißzufuhr, Wirkung parenteraler 141  
 Ekzem, diabetisches 354  
 Elephantiasis 635  
 Energieumsatz des Erwachsenen 19
- Essigsäure als Zwischenprodukt des oxydativen Zuckerabbaues 263  
 — Übergang in Bernstein-säure 264 282  
 Eukapnie 564  
 Extracellulärenproduktion 16  
 Ferment, uricolytisches 173  
 — glucolytisches 259  
 — invertierendes 248  
 Fermente, proteolytische 90  
 Fesselungsdiabetes 285  
 Fettabbau im Organismus 473  
 Fettsäure, abnormer 433 (s. a. Fettsucht)  
 — durch Insulin 483  
 Fettbildung aus Eiweiß 479  
 — aus Kohlenhydrat 281, 469, 478  
 Fettphosphatase 480  
 Fettresorption 471  
 Fettstühle 480  
 Fettsynthese durch Lipasen 471  
 Fettverdauung 470  
 — Störungen der 480  
 Fette Chemie 468  
 — Physikalische Eigenschaften 468  
 Fettgewebe, Harten im 48  
 Fettgewebsektrose des Pankreas 660  
 Fettsäureabbau, intermediärer 98, 473  
 Fettsäuren, Abbau von mehr basischen 477  
 — Abbau von — mit verzweigter C Kette 477  
 Fettsucht, cerebrale 44  
 — Einteilung 37  
 — Erscheinungen klinische 35  
 — genitale 42  
 — hypophysäre 41  
 — insuläre 36  
 — metabolische 44
- rische 42  
 7  
 — Therapie 48  
 — thyreogene 41  
 — „ „ „ 460
- Anwendung 704  
 — Einfluß auf den Blutkalkgehalt 599, 704  
 Erespain 90  
 Ergosterin 505 597, 678  
 Ergothionein 105  
 Ersatzkohlenhydrate 400, 409ff.  
 Erythramie 534
- 140  
 Fieber, Stoffwechsel 21  
 Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und Gewebssingkeit 609  
 — zwischen Gewebssingkeit und Zelle 612  
 Folliculn 710  
 Frühneurochondismus 50

Hydroa aestivale 543

— vasculiforme 543

— veniculo-bullosum 543

Hydrochin messigsaure s. Homogentisinsäure

Hypercholesterinämie 505ff

Hypergonialismus 61

Hyperglucämie, Aderlaß 293

— Adrenalin 288

— Einfluß des Insulins 300

— bei Pankreasextirpation 297

— Phlorrhizin 293ff

— Salz 293

— Thyreocidin 291

Hydrogenium 12

Hydroglucämie 305, 306

— nach Leberausschaltung 306

— nach Leber und Pankreasextirpation 306

— Insulin — 306

Hydrolyse 565

Hypokapnie 566

Hypophyse, Anatomie 705

— Funktion auf den Grundumsatz 31

— Entwicklungsgeschichte 705

— Erscheinungen klinische bei Störungen der Hypophysenfunktion 705

— Luxuskonsumption und 32

Hypophysenhinterlappen

hormone 706

— chemische 707

— Testierung

Hypophysenhormonum Umwandlung 706

Hypophysenvorderlappen

hormone 708

Hypophysenhinterlappen

hormon und Ovulation 710

— Anwendung 711

— chemische Eigenschaften 711

Hypophysin 32

Hypophysenreflex 659

Hypothalamus 285

Hypothermie Stoffwechsel

bei 29

Idiosyncrasie 144

Icterus 544

— Entstehung, Ursachen 544

— Formen 544

— hepato-hepaler 544

— mechanischer 544

— neonatorum 41

— pleiochromer 544

— Stauungs 544

Imidazolalanin s. Histidin

Inigostein 6

Indolalanin s. Tryptophan

Infiltration fettig 480

Inulin 11

Insulin 161

— plurialbulare

— erwachsenen

— 31 712

— Einfluß auf den Fettstoffwechsel 303

— — auf die Hyperglykämie 300 302

— — auf die Kettenkörperausscheidung 301

— — auf den Kettenkörpergehalt des Blutes 301

— — auf das Leberglukogen 301

— — auf den R Q 303

— — auf den respiratorischen Stoffwechsel 304

— — auf den Wasserwechsel 432 437

— — auf die Zuckerausscheidung 301

— Nebenwirkungen 42

— resistente Fälle 433

Insulinbehandlung des Coma

diabetici 42

— — — Fettlosigkeit und

Gicht 440

— — — und Hypertonie 444

Insulinherstellung, Stoff

Insulineinheit 299

Insulinhypoglykämie 308

— 431

Insulinmischungen CC 441

— 443

Insulinnebenwirkungen 452

Insulinmischungen 452

Insulintherapie des Diabetes 412

Insulintherapie des kindlichen

Diabetes 427

Insulinverteilung, rationale 410

Insulinwirkung Theorien 358

Insulin 290 410

Ischolesterin 493

Isodynamie Gesetz der 11

Ischyrie 574

Isoleucin 81

Isomerie, optische 79

Jodathyran 664

Jodathyran 664

Jodathyran 702

Jodtetrastann 663 664

Kachexie hypophysäre (Simmonds) 59 704

Kammerers Porphyrin 517, 530

Kaliumehl stoffwechsel 588

Kalkausscheidung 702

Kalkbedarf 591

Kalkbelastung 593

Kalkbilanz 591

— bei Calcinosis universalis 404

— bei Rachitis 5

— bei Tetanie 533

Kalkbilanz 603

Kalkniederschläge in den Organen 602

Kalkretention 592

Kalkverlust 491

Kalkvergiftung 593

Kalkwerte des Serums bei Rachitis 596

— — bei Tetanie 594

Katarakt 76

Katarakt diabetischer 306

Kephalin 487

Keratomalacie Klinik 672

Therapie 674

Ketonaldehydmutase 262

Kettenkörper 280 306 476

Entstehungsursachen 311

Herkunft 309

Nachweis und Bestimmungsmethoden 308

Ketonurie 290 297

Einfluß des Alkohols auf die 336

— der Eiweißzufuhr auf die 333

— der Fettzufuhr auf die 333

— des Insulins auf die 301

— der Muskelatmung auf die 330

— postoperative 314

— der Schwangeren 314

Ketten Gicht 198









[illegible]



## Sachverzeichnis

- Vitamin D Beziehung der Sterine zur Vitamin D Stufe 677  
 — Differenzierung von Vitamin A und D 677  
 — Einwirkung des Lichtes auf die Verstufe 677  
 Vitamin E 611  
 — Ertragspflanzen 611  
 — Wachstums 612  
 Vitamine 670  
 — Begriffsbestimmung 670  
 — Bezeichnung 671  
 — Geschichte der 670  
 — Mengenverhältnisse 612  
 — Schädigungen durch übermäßige Zufuhr 612  
 Vogelin Eiweiß 707  
 Vogelkuch 237  
 Votisches Kostmaß 131  
 Vorratsweiß 137  
 Wachstumsvitamin 612  
 Wärmehaushalt nervöser Regulationsmechanismus des 14  
 Wärmeregulation, Ausschaltung der physikalischen 15 20  
 — — der physikalischen und chemischen 15 20  
 — chemische 14 20 21  
 — physikalische 14 20 21  
 — Störung der — im Fieber 21  
 Wärmesentrum 14  
 Warburgs Oxydationstheorie 72  
 Wasseralgabe 614  
 — Abhängigkeit vom Salzbestand 616  
 — durch den Darm 615  
 — durch die Haut 615  
 — durch die Lunge 615  
 — durch die Niere 615  
 Wasseraufnahme 614  
 Wasserbestand des Körpers 609  
 Wasserbilanz 614  
 Wassergehalt der Lymphe 609  
 — des Plasmas 609  
 Wasserhaushalt 609  
 — Adrenalinwirkung auf den 626  
 — hormonale Einflüsse 619, 620  
 — Insulinwirkung auf den 627  
 — nervöse Einflüsse 627  
 — Wirkungen pharmakologische, auf den 635  
 Wasserretention nach Alter und Blutverlust 617  
 Bedeutung des Na 617  
 — bei Fettleibigkeit 619  
 — bei Fieber 635  
 — bei Infektionskrankheiten 635  
 — bei Stoffansatz 619  
 Wasserverlust im Hunger 619  
 Wasserzufuhr Wirkung von mehrerer 615  
 Wasserstoffacetator 74  
 Wasserstoffkonzentration Bedeutung für physiologische Vorgänge 659  
 Bestimmung der 744  
 Wasserwechsel Einfluß der Hypophyse 620  
 der Leber 627  
 der Ovarien 626  
 des Pankreas 627  
 der Schilddrüse 620  
 Wertigkeit biologische der Eiweißkörper 133  
 Feststellung derselben 133  
 Wieland's Oxydationstheorie 74  
 Williamson-Bremersche Reaktion 309  
 Wirkung spezifisch-dynamische 16 706  
 — von Eiweiß 16, 136  
 — von Fett 17  
 — von Kohlenhydraten 16  
 — sekundäre 16, 26  
 Wittepeptonreflex 671  
 Xanthelaema 354 506, 554  
 Xanthin 154  
 — 1, 7 Dimethyl 179  
 — Hetero- 171  
 — 1 Methyl 179  
 — 7 Methyl 179  
 — Para 179  
 Xanthin d riboside Xanthin  
 Xanthinoxidase 172  
 Xanthinsteine 657  
 Xantholirubinsäure 525  
 Xanthoma diabeticum multiplex 354 505 506  
 Xanthophyll 554  
 Xanthorubin 524 545 554  
 Xanthosin 160  
 Xanthoma diabetica 355 506, 574  
 Xerophthalmie Klinik 672  
 — Therapie 674  
 Zelleinschlußweiß 129  
 Zirkulationsfunktion 713  
 Zirkulationshormon 713  
 Zucker Phosphorsäure-Ester 161  
 — Bedeutung für die alkoholische Gärung 254  
 — für die Muskelkontraktion 254  
 Zuckerkörpern qualitative 250  
 Zuckersäure Piqure  
 Zuckerzentrum 255  
 Zuckersäure 31 701  
 Zymase 253

- Stärke, pflanzliche 248 249, 266  
 — tierische 249  
 Status thymico lymphaticus 705  
 Stearinsäure 468  
 Steinbildung in den ableiten den Harnwegen 653  
 — Beziehung des Vitamin A zur 662  
 — Material 657  
 — Ursachen 653  
 Steinkolik, Bild klinisches 657  
 — Therapie 658  
 Sterine 493ff  
 — Beziehung zu 504ff  
 Stickstoffausscheid  
 kot 6  
 — im Schweiß 5  
 — im Urin 5  
 Stickstoffgleichgewicht 130  
 — durch parenterale Erweiß 130 92  
 Stillerscher Haaraus  
 Stoffumsatz im Fieber 21  
 — im Hunger 22  
 — bei konsumierenden Krankheiten 24  
 — in der Rekonvaleszenz 24  
 — bei Störungen der Warmoregulation 20  
 — bei Überernährung 25  
 — bei Unterernährung 23  
 Substanzen antiketogene 335, 402  
 — ketogene 335, 402  
 Sulfatide 488  
 Synthalin 454  
 Syntheseder freien Kohlenstoffsketele der Aminosäuren 102  
 — der ringförmigen Aminosäuren 103  
 Tarttronsäure 178  
 Taurin 117 511  
 Taurocholsäure 511 609  
 Testiculin 712  
 Tetanie 598  
 — Arbeits 599  
 — der Erwachsenen 599  
 — Graviditäts 599  
 — Magen 586  
 — parathyreoprive 599  
 — Therapie 600  
 Tethelin 32 708  
 Tetraglucosan Anwendung in der Diabetestherapie 411  
 Tetrahydrophenolphthalein 663 664  
 Tetrahydropyrylathane 522  
 Thymin 156  
 Thymusdrüse, Physiologie 704  
 Thymusnucleinsäure, Aufbau 163  
 — Kohlenhydratgruppe der selben 166  
 — Spaltstücke einfache 165  
 Thyreoidin 52 291, 620, 703  
 — Anwendung des 52 703  
 — Wirkung auf den Wasserwechsel 620  
 Thyreoidinbase 29  
 — bei 561  
 — Synthese 701  
 — Wirkung stoffwechselsteigernde 29  
 — 561  
 Toluylendiamin 527, 534 544  
 Tophus Anatomie, pathologische 203  
 — Differentialdiagnose gegenüber anderen Knotenbildungen 199  
 — Entstehung 193  
 — Knochen 222  
 — Ohr 193  
 — Röntgen 222  
 Tophusbildung Mechanismus der 215  
 Traugott Staubscher Effekt 371  
 2 G 8 Trioxypurin e Harnsaure  
 Tripalmitin 468  
 Triphosphonucleinsäure 163  
 Trypsin 90  
 Trypsasen 90  
 Tryptophan Abbau 100  
 — Formel 84  
 — Synthese 103  
 Tryptophanausscheidung bei Cystinurie 114  
 Turacin 518  
 Tyrosin Abbau 100, 117ff.  
 — Formel 83  
 — Synthese 103  
 Tyrosinausscheidung bei Cystinurie 114  
 — bei akuter gelber Leber atrophie 114  
 Tyrosinase 76, 550 554  
 Tyrosinasewirkung Nephroismus 550  
 Uracil 157  
 Uracil Cytosin Dinucleotid 163  
 Uracil d ribosid e Uridin  
 Urämie und Säurevergiftung 576  
 Uramil 156  
 Uratabscheidung Ursachen der — bei der Gicht 187  
 Uratohisteechie 180  
 Uraturic e Uracurie  
 Urinase 173  
 Uricolyse 173ff  
 Uricooxydase 173  
 Uricurie 647  
 — Beziehungen zur Gicht 648  
 — 619  
 Urin 100  
 Uridinphosphorsäure 163  
 Urobilin 524  
 Urobilinogen 524 528  
 Urokaninsäure 100  
 Uroporphyrin 517ff., 535, 536 537, 538 539  
 Urostealithe 483  
 Urotropin, Anwendung in der Gichttherapie 233  
 Valin 81  
 Vasopressin 707  
 Verbrennungswärme physiologische von Eiweiß 10  
 — von Fett 10  
 — von Kohlenhydrat 10  
 Verkalkung 593  
 — Mechanismus 594  
 Verseifung 469  
 Vigantol 505 578  
 Virilismus 699  
 Vitamin A 672  
 — antikeratomalacisches 672  
 — anticerophthalmisches 672  
 — chemische Natur 672  
 Vitamin ansatzförderndes 692  
 Vitamin B 682  
 — antineuritisches 682  
 — chemische Natur 684  
 — Vorkommen 685  
 Vitamin C 687  
 — antiskorbutisches 687  
 — Gehalt von Nahrungsmitteln 691  
 — chemische Natur 688  
 — Vorkommen 688  
 Vitamin D 675  
 — antirachitisches 675

- Vitamin D Beziehung der  
 Sterne zur Vitamin D  
 Vorstufe 677  
 — Differenzierung von Vi-  
 amin A und D 677  
 — Einwirkung des Lichtes  
 auf die Vorstufe 677  
 Vitamin E 691  
 — Fortpflanzungs 691  
 — Wachstums 692  
 Vitamine 670  
 — Begriffsbestimmung 670  
 — Bezeichnung 671  
 — Geschichte der 670  
 — Mengenverhältnisse 692  
 — Schädigungen durch über-  
 mäßige Zufuhr 682  
 Voegtlin Einheit 707  
 Vogelsicht 237  
 Vorisches Kostmaß 130  
 Vorratsweiß 137  
 Wachstumsvitamin 692  
 Warmehaushalt nervöser  
 Regulationsmechanismus  
 des 14  
 Wärmeregulation Ausschalt-  
 ung der physikalischen  
 15 20  
 — — der physikalischen  
 und chemischen 15 20  
 — chemische 14 20 21  
 — physikalische 14 20 21  
 — Störung der — im Fieber  
 21  
 Warmezentrum 14  
 Warburgs Oxydationstheorie  
 72  
 Wasserabgabe 614  
 — Abhängigkeit vom Salz-  
 bestand 616  
 — durch den Darm 615  
 — durch die Haut 615  
 — durch die Lunge 615  
 — durch die Niere 615  
 Wasseraufnahme 614  
 Wasserbestand des Körpers  
 608  
 Wasserbilanz 614  
 Wassergehalt der Lymphe  
 609  
 — des Plasmas 609  
 Wasserhaushalt 608  
 — Adrenalinwirkung auf den  
 626  
 — hormonale Einflüsse 619  
 626  
 — Insulinwirkung auf den  
 627  
 — nervöse Einflüsse 627  
 — Wirkungen pharmako-  
 logische auf den 630  
 Wasserretention nach Ader-  
 laß und Blutverlust 617  
 — Bedeutung des Na 617  
 — bei Fettleibigkeit 619  
 — bei Fieber 635  
 — bei Infektionskrankhei-  
 ten 635  
 — bei Stoffansatz 618  
 Wasserverlust im Hunger  
 619  
 Wasserzufuhr Wirkung ver-  
 mehrter 615  
 Wasserstoffacceptor 74  
 Wasserstoffionenkonzentra-  
 tion Bedeutung für phy-  
 siologische Vorgänge 550  
 — Bestimmung der 560  
 Wasserwechsel Einfluß der  
 Hypophyse 620  
 — — der Leber 627  
 — — der Ovarien 626  
 — — des Pankreas 627  
 — — der Schilddrüse 620  
 Wertigkeit biologische der  
 Eiweißkörper 133  
 — Feststellung derselben  
 133  
 Wielands Oxydationstheorie  
 74  
 Williamson Bremersche Re-  
 aktion 308  
 Wirkung spezifisch-dyna-  
 mische 16 706  
 — — von Eiweiß 16 136  
 — — von Fett 17  
 — — von Kohlenhydraten  
 16  
 — sekundäre 16 26  
 Wittepeptonreflex 609  
 Xanthelasma 304 506 554  
 Xanthin 154  
 — 1 7 Dimethyl 179  
 — Hetero- 171  
 — 1 Methyl 179  
 — 7 Methyl 179  
 — Para 179  
 Xanthin d ribosid s Xantho-  
 sin  
 Xanthinoxidase 177  
 Xanthinsteine 657  
 Xanthobilirubinsäure 525  
 Xanthoma diabeticum mul-  
 tiplex 354 500 506  
 Xanthophyll 554  
 Xanthorubin 528 540 554  
 Xanthosin 160  
 Xanthosin diabetica 355 506  
 504  
 Xerophthalmie Klinik 672  
 — Therapie 674  
 Zellschlußweiß 129  
 Zirbeldrüsenfunktion 713  
 Zirbeldrüsenhormon 713  
 Zucker Phosphorsäure-Ester  
 161  
 — Bedeutung für die alkoho-  
 lische Gärung 204  
 — — für die Muskelkontrak-  
 tion 208ff  
 Zuckerproben qualitative  
 250  
 Zuckerstich s Piqure  
 Zuckerzentrum 285  
 Zwergwuchs 31, 705  
 Zymase 253





Müller-Seifert

# Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik

Bearbeitet von Dr Friedrich Müller

Professor der Medizin in München

25 unveränderte Auflage. Mit 140 zum Teil farbigen Abbildungen  
im Text und 4 farbigen Tafeln 418 Seiten 1929 RM 16 80

---

## Die unmittelbare Krankenuntersuchung

Arztliches Sehen, Hören und Fühlen

Von Dr Paul Martini

u. o. Professor an der Universität München

Mit 35 Abbildungen im Text VIII, 246 Seiten 1927 Gebunden RM 8 70

gut geschriebene Buch mit Interesse durchgelesen und kann es nur auf das wärmste  
empfehlen "

Klinische Wochenschrift.

## Allergische Diathese und allergische Erkrankungen

(Indiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.)

Von Professor Dr Hugo Kämmerer, München

Leiter des Ambulatoriums der 2. Med. u. Klinik

VIII, 210 Seiten 1926 RM 13 50, gebunden RM 16 20

Aus den Besprechungen

nicht rein wissenschaftlich interessiert sind, große Anerkennung finden — Der große  
Wert des Buches liegt darin daß es jedem hier Forschenden eine sehr brauchbare  
und gediegene Stütze in die Hand gibt und dadurch eben auch zu experimenteller  
Weiterforschung auffordert "

Medizinische Klinik

# Klinische Physiologie

Von

Professor Dr. Bernhard Stuber

Oberarzt an der medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.

## I. Teil

Mit 3 Abbildungen und 9 Tabellen im Text. VIII, 150 Seiten. 1926 RM 9 60

Aus den Besprechungen

„Das Buch ist aus Vorlesungen entstanden, die der Verfasser über klinische Physiologie an der mit klinisch wechsel die Fette, die Ch

übersichtlich behandelt Die Verbindung mit klinischen Problemen wird überall gewahrt Zahlreiche Literaturangaben sind den Darlegungen beigegeben und machen somit das klar verfaßte Buch für den Forschenden wertvoll“

Zentralblatt für innere Medizin

## II. Teil

Mit 17 Abbildungen im Text. VI, Seite 151—293 1927 RM 10 50

Aus den Besprechungen

„Die vorliegende Lieferung umfaßt Verdauung, Pathologie des Magen-Darmkanals, das endotheliale System, Ikterus extrahepatisch, Lebererkrankungen, die in unsere bei der Besprechung des ersten ausgezeichnetes Werk handelt nur wieder als eine wertvolle Hilfe schätzen lernen“

Wiener klinische Wochenschrift

## III. Teil: In Vorbereitung

---

# Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen

Von

Professor Dr. E. Grafe

Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Rostock

VI, 523 Seiten 1923 RM 12—

